ZWEIJAHRESERGEBNISSE IN DER BEHANDLUNG DER TUBERKULOSE MIT INHG-NA 3,0 GRAMM INTRAVENÖS, MYAMBUTOL^{R} UND RIFAMPICIN

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt von

Wilhelm Dettmer
aus Bersenbrück

Bonn 1976

Angefertigt mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Rheinischen Friedrich - Wilhelms - Universität Bonn

1. Gutachter: Professor Dr. H. K. Schwabe
2. Gutachter: Privat-Dozent Dr. R. Müller

Aus der Medizinischen Universitäts-Klinik
Direktor: Professor Dr. H. J. Dengler

ZWEIJAHRESERGEBNISSE IN DER BEHANDLUNG DER TUBERKULOSE MIT INHG-NA 3,0 GRAMM INTRAVENÖS, MYAMBUTOL^{R} UND RIFAMPICIN

INAUGURAL-DISSERTATION
zur
Erlangung der Doktorwürde
der
Hohen Medizinischen Fakultät
der
Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität
zu Bonn

vorgelegt von

Wilhelm Dettmer
aus Bersenbrück

Bonn 1976

Angefertigt mit der Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Rheinischen Friedrich - Wilhelms - Universität Bonn

1. Gutachter: Professor Dr. H. K. Schwabe
2. Gutachter: Privat-Dozent Dr. R. Müller

UNIV. LEIDEN BIBL.

Aus der Medizinischen Universitäts-Klinik
Direktor: Professor Dr. H. J. Dengler

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung	4
Die angewandten Medikamente	5
INHG-Na	5
Rifamipicin	12
Ethambutol (Myambutol^{R})	17
Übersicht über die Ergebnisberichte in der Literatur	22
Kasuistik	27
Diskussion	72
Vergleich mit den Ergebnissen in der Literatur	81
Schlußfolgerung	83
Literaturangaben	84

I. Einleitung

Die Tuberkulosesituation hat sich zwar nach dem Kriege erheblich gebessert, wie der Rückgang aller Formen von 1960 bis 1970 um 41 % auf 48 262 Neuzugänge gegenüber 65 579 zeigt. Aber die Tbc kann in unserem Lande noch lange nicht als ausgerottet angesehen werden, insbesondere ist auf die Steigerung fortgeschrittener Lungentuberkulosequoten bei den Zugängen hinzuweisen. (1)

Dies zeigt deutlich, wie wichtig es ist, eine optimale Chemotherapie zu entwickeln und die Ergebnisse am behandelten Krankengut zu überprüfen.

Die Aufgabe dieser Arbeit ist es, die mit INHG-Na 3,0 g i. v. Myambutol ^{R} und Rifampicin im Auenbruggerhaus der Bonner Universitätskliniken behandelten Patienten über einen Zeitraum von zwei Jahren zu beobachten.

In diesen Zeitraum fallen alle drei Behandlungsphasen einer ausreichenden Chemotherapie;

1) Intensiv-Initialphase (stationär 3 - 9 Monate) mit drei Basismedikamenten.
   Ziel ist die rasche Keimreduktion, Sputumkonversion und röntgenologische Besserung, Resorption bzw. Umwandlung der tuberkulösen Herde in fibröse, cirrhotische Restherde.

2) Stabilisierungsphase (ambulant 6 - 9 Monate) mit zwei Basismedikamenten.
   Ziel ist die Beseitigung noch persistierender sensibler Bakterien und das Schwinden der letzten röntgenologischen Aktivitätszeichen, falls noch Restherde bestehen bleiben.

3) Sicherungsphase (ambulant bis zur Gesamtdauer von 24 Monaten) mit einem Basismedikament als Exacerbationsprophylaxe.
   Ziel ist die Sicherstellung der erreichten Erfolge.
   Es werden nach zwei Jahren entsprechend den praktischen Erfahrungen kaum mehr Rückfälle beobachtet und im Gewebe kaum noch lebende Tuberkelbakterien nachgewiesen.

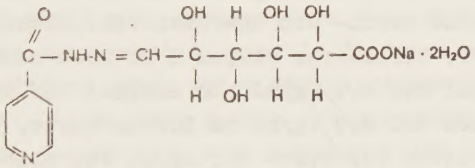
II. Die angewandten Medikamente

A. INHG-Na

Isonicotinsäurehydrazid (INH) wurde 1952 als Chemotherapeutikum entdeckt. Auf der Suche nach weniger toxischen Derivaten wurde von PASSEDOUET et al. (2) und unabhängig davon durch [illegible] (3) INHG synthetisiert. Es ist in Deutschland unter dem Namen Gluronazid^{R} im Handel.

1. Isonicotinoylhydrazon-Natriumglucuronat (INHG-Na) ist das gut wasserlösliche Natriumsalz des INHG (Gluronazid^{R} pro infusione).

Strukturformel



Summenformel: $C_{12}H_{14}O_7N_3Na \cdot 2H_2O$

Molgewicht: 371

37 % INH-Äquivalent, 54 % Natriumglucuronat und 9 % H_2O pro INHG-Na Molekül

Pharmakologie

Um gleiche Serumspiegel zu erreichen, stellte SCHMIEDEL (4) fest, daß beim Langsaminaktivierer 3mg/kg INH, beim Schnellinaktivierer 16 mg/kg gebraucht werden. Das weist darauf hin, daß der Bedeutung der individuell unterschiedlichen INH-Inaktivierung Beachtung geschenkt werden muß. Die Wirkungsstärke von INH wird nicht nur von der Abbaugeschwindigkeit im endoplasmatischen Retikulum bestimmt, sondern auch von individuellen Differenzen durch genetisch fixierte Azetylierungsrate einer Transfer ase in der Leber. Somit ist die effektive Wirkdosis am Erfolgsort schwierig zu bestimmen, da zusätzlich Resorptionsfaktoren im Magen-Darm-Trakt wirken und die Frei-

setzung unterschiedlich stark wirkender Metaboliten geschieht (5). Auf diese Probleme haben ebenfalls BARTMANN (6), BOURGEOIS (7), VIVIEN (8) hingewiesen.

Im Vergleich zur INH-Inaktivierung beobachteten COLWELL et al. (9) nach INHG-Applikation raschere Serumspiegelanstiege und auch Rückgänge als nach INH. IWAINSKI und SIEGEL (1o) fanden, daß der Serumspiegel nach INHG-Gabe kein ausgeprägtes Maximum aufweist, höhere Konzentrationen jedoch länger anhalten, INHG sich ansonsten jedoch weitgehend wie INH verhält.

Zur optimalen Therapie ist nun ein möglichst hoher Serum- und Gewebsspiegel notwendig. Durch intravenöse INHG-Na-Infusionen werden mit 5,o g im Vergleich zu oraler INH-Medikation 3 - 5 mal so hohe Serum- und Gewebsspiegel nebenwirkungsfrei erzielt. Die Serumwerte liegen 2 Stunden nach der Gabe von INHG-Na minimal bei 4,9 µg/ml und maximal bei 96,4 µg/ml, nach 24 Stunden bei 3,9 µg/ml im Durchschnitt, die minimale Hemmkonzentration von o,2 - o,5 µg/ml ist also überschritten (11). Auf diese Weise tritt auch bei Sensibilitätsänderungen der Tuberkulosebakterien noch eine Wirkung auf. Bei intravenösen INHG-Na-Infusionen wird also im Gegensatz zur oralen Applikation auch bei INH-Schnellinaktivierern noch hohe INH-Spiegel erzielt, so daß keine Wirkungsunterschiede mehr zu den Langsaminaktivierern vorkommen. Aus dem gleichen Grunde werden negative Einwirkungen von Terraineffekten in minderdurchbluteten Lungenabschnitten ausgeglichen, da die Diffusion in diesen Abschnitten über den höheren Spiegel im extravasalen Raum größer wird.
Einen weiteren Vorteil in der intravenösen Infusion sieht SCHÄBE darin, daß die mit Resorption aus dem Darm und primärer Leberpassage verbundene Azetylierung und Metabolisierung vermieden wird, weil die Leberpassage erst secundär bei Exkretion in den Darm von noch aktivem INH erfolgt, während der größte Teil des INH über die Niere entsprechend der durch die Infusionsgeschwindigkeit regulierbaren Halbwertszeit nicht metabolisiert ausgeschieden wird.

So wird die Anwendungsbreite des Medikaments wesentlich erhöht.
INHG besitzt eine gute Diffusionsfähigkeit, wobei allerdings nach SÜDHOFF (12) sie in den Liquor cerebrospinalis um 31 % geringer ist als bei INH-Medikation.
Peroral verabreicht wird INHG enzymatisch inaktiviert und zu 6o-7o % im Harn ausgeschieden, wobei die Differenzierung der einzelnen Metaboliten im Harn und Serum sich mehr zu den tuberkulostatisch wirksamen Substanzen, im Vergleich zur INH-Gabe, verschiebt. SÜDHOFF (12) berichtet, daß die Ausscheidung im Harn nach INHG-Gabe um 12 % geringer ist als nach INH. Eine Kumulation trat nicht auf. Demgegenüber kann DEMOEN (13) keinen Unterschied in der Ausscheidungsrate feststellen (zwischen 4o und 65 %). Jedoch seien unter INHG-Applikation wesentlich weniger oxytylierte oder andere Abbauprodukte ausgeschieden worden. Es lassen sich also gegenüber INH höhere bzw. länger anhaltende hohe Blutspiegel erreichen, weil die N^2-Azetylierung durch Glucuronsäurelacton weitgehend inhibitiert wird. Qualitativ liegen jedoch außer INHG bzw. INHG-Na die gleichen Stoffwechselprodukte vor. Der Vorteil der intravenösen INHG-Na-Infusion, wobei die primäre Leberpassage vermieden wird und sich so die initiale INH-Azetylierung reduziert, auf den SCHWABE hingewiesen hat, wurde schon oben dargelegt.

Bakteriologie

Es ist noch nicht genau geklärt, wie INHG in den Stoffwechsel des Mykobakteriums eingreift.
SCHWABE (5) faßte bisher bekannt gewordene Mechanismen zusammen: Bei der irreversiblen Einwirkung und Aufnahme des INH in die langsam wachsenden Mykobakterien kommt es zur

" 1. Anhäufung von Enzymsysteme kompetitiv störenden Mengen von Isonicotinsäure und 4-Pyridilmethanol (YOUATT 14) zur
2. Verminderung der intrazellulären Akkumulation von aktivem Azetyl, RNS-Aufbau, Hemmung der Nukleinsäure-, Pro-

tein- und Dinukleotid-Synthese und Änderungen des Glukosemetabolismus, und somit zur

3. Vitalitätsschädigung mit Verlust der Katalaseaktivität und Tuberkulinbildungsfähigkeit. (TAKASHINA 15)
4. Ferner erfolgt Spaltung des INH durch Peroxydase in Isonicotinsäure und N^2. Die dabei polare Isonicotinsäure durchwandert die apolare Bakterienmembran in einer Richtung, so daß im Tuberkel eine irreversible Akkumulation dieser Substanz eintritt. Erst hohe Isonicotinsäurekonzentrationen führen dabei zum Einbau der Substanz in Diphosphonukleotide, die dann zu unwirksamen Coenzym-Analogen werden.
5. Schließlich kommt es zur Akzeleration der intrazellulären Atmung infolge des Ausfalles der Transhydrogenase und des Diaphorase-Cytochromsystems und somit der gesamten Endoxydation. Die autoxydablen Flavinsysteme werden unter Bildung von H_2O_2 herangezogen (KRÜGER-THIEMER, MAKER, LINEWEAVER-BURKE, VIVIEN 16,9).

Durch diese sehr komplexen Einwirkungen werden die Tuberkelbakterien in die LAG-Phase übergeführt, permanente Einwirkung des INH erzielen Verhinderungen der Reproduktion und führen somit zu irreparablen Schädigungen des Mykobakteriums."
INHG ist wirksam gegen Tuberkelbakterien vom Typus humanus und bovinus. Nicht klassifizierbare Mykobakterien sind dagegen meist resistent.
Die minimale Hemmkonzentration von INHG gegen den Humanstamm H 35 Rv liegt zwischen o,1 und o,25 µg/ml. Nach BROUET und HALPERN (17) ist die tuberkulostatische Wirksamkeit des INHG der des INH zumindest gleichwertig, was sie durch Tier- und Kulturversuche ermittelten, während SÜDHOFF und KRÖGER (12) die gleiche Wirkung von INHG und INH im Tierversuch feststellten. Zu den gleichen Ergebnissen kommen ZINI (18), SAH und PEOPLES (19) und KOBAYASHI (2o).
Zwischen INHG und INH besteht Kreuzresistenz. Verschiedene Keimpopulationen sind jedoch gegen INHG 5 - 1o mal empfind-

licher als gegen äquivalente INH-Mengen. FREERKSEN et al. (21) weisen darauf hin, daß das Wachstum der Mykobakterien vom Serumspiegel des Medikaments abhängig ist. Während bei niedriger Konzentration das Wachstum nicht mehr gehemmt wird, ist dies bei höheren Konzentrationen der Fall. Resistenz ist also ein relativer Wert, was nochmal die Wichtigkeit der INHG-Na-Infusionen unterstreicht. Dementsprechend weist FRASER et al. (22) darauf hin, daß der Therapieerfolg mit der Applikationsart in Zusammenhang steht, also ein Unterschied in der Resistenzentwicklung zwischen oraler und intravenöser Applikation besteht, was SCHWABE (23) anhand der praktischen Ergebnisse für intravenöse INHG-Na-Infusionen bestätigt.

Toxikologie

Die freie Hydrazingruppe vom INH wird für die toxischen Nebenwirkungen verantwortlich gemacht. Da bei INHG Glucuronsäure an die freie Hydrazingruppe substituiert ist, ergibt sich ein wesentlich geringer toxisches INH-Derivat, die Toxizität ist 4 bis 5 mal geringer, die von INHG-Na-Infusionen sogar 10 mal. Zu diesen Ergebnissen sind in ausgedehnten tierexperimentellen Versuchen BROUET et al. (17), PASSEDOUET et al. (12), BROWN et al. (24) und HALPERN (25) gekommen.

Klinik

INHG eignet sich besonders zur Intensiv-Initialbehandlung pulmonaler und extrapulmonaler Tuberkulosen. Die intravenöse INHG-Na-Therapie ist wegen ihres hohen Serumspiegels besonders bei akuten exsudativen Tbc-formen, frischen Streuungen, miliarer Aussaat, extrapulmonaler Tbc, einschließlich Meningitis tuberculosa, und z. B. bei durchblutungsgeminderter Herdumgebung geeignet.
SCHWABE (5, 23) berichtet, daß bei intravenösen INHG-Na-Infusionen Alterstuberkulose, Diabetes-Tuberkulose, Störung der Lungenfunktion infolge Emphysem, Cirrhose, Magen-Darm-Leiden, Leberparenchymschäden und Tbc-Fälle, die wegen INH-Neben-

wirkungen bei oraler Applikation nicht hoch genug dosiert werden konnten, gute Erfolge erzielbar waren.
Die hohe Wirksamkeit und geringe Toxizität von INHG wird von vielen Autoren anhand eines großen Patientengutes bestätigt, besonders betont werden dabei eine rasche Sputumkonversion und eine schnelle Rückbildung der tuberkulösen Veränderungen mit Kavernenschluß. Dabei kommt es selbst bei hoher Dosierung selten zu Unverträglichkeiten des Magen-Darm-Traktes, noch zur Ausbildung von Polyneuritiden. Selbst von therapieerschwerenden Begleiterkrankungen wird die Verträglichkeit kaum beeinflußt. SIGHART und OPL (26) berichten über die orale Applikation im obigen Sinne positiv über Verträglichkeit bei zum Teil erheblichen Erkrankungen anderer Organe und weisen darauf hin, daß andere weniger gut verträgliche Tuberkulostatika in Kombination mit INHG besser toleriert wurden, was sie auf die entgiftende Wirkung der Glucuronsäure zurückführten. Die Tatsache, daß kaum unerwünschte Nebenwirkungen auftauchen, unterstreichen ebenfalls BROUET et al. (17, 27) ebenso die eindrucksvolle Besserung der Röntgenbefunde auch bei kavernösen Fällen und die rasche Sputumkonversion. Zum selben Ergebnis kamen SÜDHOFF et al. (12), wobei nach ihrer Meinung die gute Verträglichkeit bei Kindern besondere Beachtung verdient. Gute Ergebnisse in der Behandlung der Hauttuberkulose beschreibt MEYER - ROHN (28). 23 von 25 in der Mehrzahl rasche Rückbildung und vollständige Heilung. SCHWABE (4) berichtet über intravenöse INHG-Na-Infusionen 3,o g/die zwei Wochen als Monotherapie. Schon in dieser Zeit war eine wesentliche Rückbildung tuberkulostatischer Veränderungen im Röntgenbild festzustellen. Im Vergleich mit anderen Ergebnissen weist SCHWABE auf die Überlegenheit intravenöser gegenüber oraler Medikation hin. Er erreichte mit 2 x 3,o g INHG-Na i. v. nach ca. 1o Wochen 1oo% Sputumkonversion.
CROFTON (29) erreichte mit INH,SM,PAS in 12 Monaten 1oo% Sputumkonversion, ORLOWSKI (3o) mit INH, Etambutol und Rifampicin nach 3 - 5 Monaten, MÜLLER (31) nur bei 79 % seiner

Rezidivtuberkulosen. RADENBACH (32) und SCHÜTZ (33) halten Sputumkonversion nach 6 Monaten für einen guten Therapieerfolg. Die US-Studienkommission (34) sah bei 3oo mg INH/die, 25 mg/kg Ethambutol und 1 g Ethionamid/die in 16 Wochen 7o% Sputumkonversionen.

Nebenwirkungen

INHG-Na-Infusionen bringen eine Entlastung des Magens und vermeiden Nebenwirkungen, die durch Resorption und Transport über den Pfortaderkreislauf, sowie Entgiftung in der Leber auftreten können. Oft wird wegen Leberkrankheiten die INH-Therapie per os abgesetzt, was zur Verschlechterung der Therapieergebnisse führt, bei Infusionen hingegen ändern sich die laborchemischen Leberwerte auch unter Kombinationsbehandlungen in geringerem Maße.

Auftreten kann:

1. Eine periphere Neuritis mit Parästhesien. Anfangs zeigen sich Sensibilitätsstörungen, später zusätzlich Schmerzen an Muskeln und Knochen. Bei Vitamin B 6-Therapie kann nach Abklingen der Beschwerden die Behandlung oft fortgesetzt werden.
2. Magenstörungen, wie Obstipation, Diarrhoe, Erbrechen, Appetitstörungen.
3. Hirnschäden, die wie die INH-Neuritis durch Vitamin B6-Mangel verursacht werden.
4. Leberschäden allergischer oder toxischer Genese, die häufig Labilisierungen der Grenzmembranen mit passagerentoxischen Leberveränderungen und Fermentanstiegen.

Die immer wieder aufgrund von Tierversuchen behauptete kanzerogene Wirkung des INH kann durch die Studie des US Publ. H.S. (34) als widerlegt gelten.
Folgende Vorsichtsmaßregeln sind bei der INHG-Medikation zu beachten:
Schwangerschaft ist keine Kontraindikation. Im ersten Schwan-

Gerschaftsdrittel sollte die Indikation jedoch sorgfältig gestellt werden. Bei Epileptikern ist auf Einstellung der Antiepileptika zu achten, sonst ist eine Anfallshäufung möglich. Erhöhter Insulinbedarf bei Diabetikern normalisiert sich unter der Behandlung meist wieder, was aber nicht auf das Medikament, sondern die Tuberkulose zurückzuführen sein dürfte. Allerdings sind früher Frühmanifestationen latenter Diabetesanlagen unter INH (INH-Diabetes) beschrieben worden. Als Kontraindikation gelten Psychosen, Hämaturie und möglicherweise Epilepsie. Latente Schizophrenien können zur Manifestation gelangen. Für intravenöse Verabreichung gelten die üblichen Kontraindikationen.

B. Rifampicin

1957 wurde Streptomyces mediterranei in den Laboratorien der Firma Lepetit (Mailand) isoliert, das in flüssigem Medium mehrere Antibiotika produzierte, die Rifamycine genannt wurden. Zunächst wurde ein Gemisch verschiedener Rifamycine (A-E) verwendet, das hohe Wirksamkeit bei Infektionen der Gallenwege mit grampositiven Erregern zeigte. Aus Rifamycin B, der aktivsten Substanz, die stabiler ist als die anderen und sich relativ leicht abspalten läßt, wurde Rifamycin S entwickelt, welches durch Reduktion mittels Askorbinsäure in Rifamycin SV überführt wurde. Dieses hatte zwar eine hohe Aktivität, zeigte aber eine schlechte Resorption und wies eine hochgradige Bindung an Plasmaproteine und enorm rasche Ausscheidung durch die Leber auf. Durch Oxydation gelang die Synthese des Formyl-Rifamycins (35,36), das mit Aminopiperazinverbindungen unter Bildung von Rifampicin umgesetzt wurde. Durch bessere Resorption war die Applikation per os möglich, die Eiweißbindung verringert, sodaß ein für die Substanz hoher, lang anhaltender Blutspiegel erreicht wurde.

Chemie

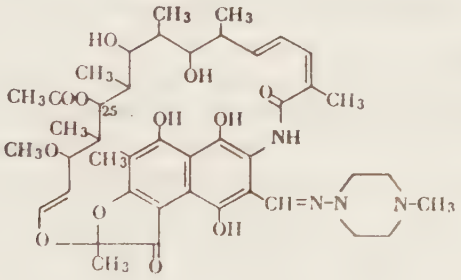
Rifampicin ist ein halbsynthetisches Antibiotikum, dessen Ausgangssubstanz, Rifamycin SV, fermentativ aus Streptomyces mediterranei gewonnen wird. Es ist eine neue Stoffklasse und weist keine Verwandtschaft mit anderen Antibiotika auf (37).

Bezeichnung: 3-([(4-methyl-piperazin- 1-yl)-imino] -methyl) - rifamycin SV

Summenformel: $C_{45}H_{58}N_4O_{12}$

Molekulargewicht: 822,97

Strukturformel:



Pharmakologie

Rifampicin wird völlig resorbiert und tritt danach zu 57 - 8o% an Eiweiß gebunden im Blut auf, wonach es sich rasch in andere Körperflüssigkeiten bzw. ins Gewebe verteilt. Nach oraler Gabe von 15o mg Rifampicin besteht 8 Stunden lang eine therapeutisch wirksame Konzentration in Blut und Gewebe, nach 45o mg 12 Stunden. Der Blutspiegel liegt dabei nach 2 Stunden bei 7,9 mcg/ml, nach 8 Stunden bei 5,4 mcg/ml. Die Halbwertszeit von mit C^{14} markiertem Rifampicin, festgestellt bei 3oo mg, beträgt 2,5-3 Stunden (37,38,39,4o,41). Hohe Konzentrationen sind dabei in Blut, Galle und Urin, weiter in der Lunge, Muskeln, Myokard, Knochengewebe, Niere, Milz und Leber vorhanden. Hohe Konzentrationen sind ebenfalls in Kavernenexsudaten nach 6oo mg Rifampicin-Gabe festgestellt worden. Rifampicin wird über Galle und Urin ausgeschieden, wobei die protrahierte

Ausscheidung über die Galle besonders wichtig ist. Der langanhaltende Spiegel in der Galle ist durch Rückresorption des mit der Galle in den Darm ausgeschiedenen Rifampicin erklärbar.

Da nach einigen Tagen der Behandlung die Serumwerte niedriger, entsprechend der Gallenspiegel höher liegt, ist anzunehmen, daß Rifampicin die metabolisierenden Enzymaktivitäten steigert, was auch SCHOENE et al. (42) nachgewiesen haben, als sie über eine starke Cytochrom P-450 Vermehrung, die für die Enzyminduktion wichtig ist, berichteten.
Nach Umwandlung von Rifampicin tritt als Stoffwechselprodukt vor allem 25-o-Desacetyl-Rifampicin auf.

Bakteriologie

Als Wirkungsmechanismus nehmen HARTMANN et al. (43) eine Hemmung der DNS-abhängigen m-RNS-Polymerase, die jedoch speziesspezifisch ist und den bakteriellen Transkriptionsvorgang betrifft, an.
Eine hochspezifische Wirkung ist also belegt, polymeraseresistente Stämme werden nicht beeinflußt (44,45,46,47).
Die Wirksamkeit des Rifampicin gegenüber verschiedenen Mykobakterienspezies ergab minimale Hemmkonzentrationswerte von

M. tuberculosis H 37 Rv	0,005 mcg/ml
M. bovis Vallee	0,002 mcg/ml
M. avium	0,02 mcg/ml
M. phlei	0,05 mcg/ml
M. ranae	2,00 mcg/ml
M. fortuitum	1,00 mcg/ml

Es besteht eine relative Übereinstimmung von M. tuberculosis H 37 Rv mit den "Klinikstämmen" in der minimalen Hemmkonzentration.
Eine Kreuzresistenz zwischen Rifampicin und anderen Medikamenten besteht nicht.

Toxikologie

Versuche bei Tieren und isolierten Organen, die mit therapeu-

tischen Mengen Rifampicin vorgenommen wurden, haben keine besondere Wirkung gezeigt weder auf das Nerven- noch auf das kardiovaskuläre System. Erst bei 25o mcg/ml im Perfusionsmedium trat ein Absinken des Darmtonus bei Kaninchen auf. Die Überprüfung des Einflusses von Rifampicin auf den Vestibulärapparat durch FELGENHAUER (48) ergab bei 5o mg/kg/die bei Kaninchen keinen Einfluß. Rifampicin war zwar in der Perilymphe vorhanden, aber im Gegensatz zu ototoxischen basischen Streptomyces-Antibiotika schnell ausgeschieden.
Erst bei 4oo mg/kg werden bei Kaninchen makroskopisch-histologische Veränderungen von Niere und Leber beschrieben. Bei Ratten ergab die Medikation von 2oo mg/kg Symptome wie Orangefärbung des Fells, Diarrhoe, Verfettung der Leberzellen und Pigmentablagerung in der Niere.
FREERKSEN (49) konnte bei der Behandlung keine toxischen Wirkungen bzw. Nebenwirkungen feststellen.
In der neueren Literatur wird jedoch von vielen Autoren auf die Lebertoxizität des Rifampicins hingewiesen. (5o,51,52,53, 54)

Teratologie

Rifampicin als niedermolekulare Substanz wurde bei Tierversuchen von Muttertieren durch die Placenta auf den Foetus übertragen. Daher stellte sich bei 2oo mg/kg bei Ratten eine teratogene bzw. embryotoxische Wirkung ein, die vor allem das ZNS betraf.
Nach UMHOLTZ (55) ist Rifampicin in den ersten 3 Monaten der Schwangerschaft kontraindiziert (56).

Klinik

Rifampicin ist ein Basistherapeutikum für die kombinierte Behandlung aller Formen der Tuberkulose, wobei es theoretisch als Kominationspartner für alle Medikamente, da keine Kreuzresistenz besteht, in Frage kommt.
In der Literatur wird übereinstimmend über gute Erfolge bei

Sputumkonversion und Besserung des Röntgenbefundes berichtet und Rifampicin als wichtiger Fortschritt in der Tuberkulosebehandlung eingeschätzt.
Kontraindikation besteht, wie erwähnt, in den ersten drei Monaten der Schwangerschaft (49) und bei ikterischen Patienten wegen des hohen Grades der Leberausscheidung. Bei gestörter Leberfunktion (Leberzirrhose, Alkoholismus) muß bei Rifampicingabe eine laufende Überprüfung der Transaminasen stattfinden.

Spezifische, zum Teil toxikologische Nebenwirkungen

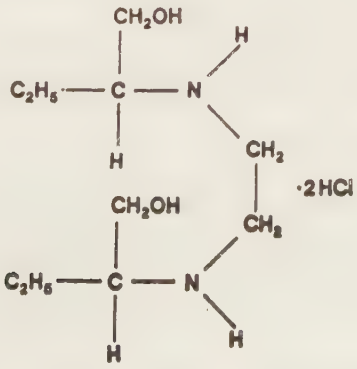
- passagere und dauerhafte Transaminasenerhöhung (57,58)
- pathologische Leberfunktionsproben (49,59)
- Leukozyten - und Erythrozytendepression, immunologische Thrombozytopenie
- Senkung des Retinolspiegels
- den Magen-Darm-Trakt betreffende Nebenerscheinungen: Übelkeit, Inappetenz, Völlegefühl, Brechreiz (58,6o,61)
- Steigerung des Oestrogensund Digitoxins, sowie des Marcu m arumsatzes.

C. Myambutol^{R}

In der ersten Zeit wurde Ethambutol, das unter dem Namen Myambutol^{R} im Handel ist, nicht als hochwertiges Tuberkulostatikum betrachtet, da ein Racemat aus der wirksamen rechtsdrehenden und der unwirksamen linksdrehenden Form verabreicht wurde. Da beide Formen toxisch sind, traten 2o % der Behandelten Retrobulbärneuritiden auf. Es kam zur Verminderung der Sehschärfe, zentralem Skotom, Beeinträchtigung des Rot- und Grünsehens und Einengung des Gesichtsfeldes. Nach Feststellung der alleinigen Wirksamkeit und Verwendung der rechtsdrehenden Form, traten die toxischen Nebenwirkungen stark in den Hintergrund, so daß Ethambutol jetzt ein wichtiges Antituberkulostatikum darstellt.

Pharmakologie:

Die Lederle Laboratorien entwickelten durch strukturelle Modifikation an N,N'-Diisopropylaethylendiamin der antituberkulös wirksamen Aethylendiamine Ethambutol als sythetisches Antituberkulosemittel (62,63,64,65).
Ethambutol ist also die rechtsdrehende Form des Ethambutoldihydrochlorid
Summenformel: $C_{1o}H_{24}O_2N_2 \cdot 2H\ Cl$
Molekulargewicht: 277,5
Strukturformel:



Ethambutol ist leicht löslich in Wasser und Dimethylsulfoxid, löslich in Propylenglykol, schwer löslich in Dimethylacetamid und sehr schwer löslich in Aceton und Chloroform.

Pharmakokinetik

SCHWABE (23) beobachtete bei kontinuierlicher Tagesgabe von 3 x 5 mg/kg Ethambutol ein Aufsummieren der Einzeldosen, also einen Kumulationseffekt. Die Eckwerte lagen bei minimal o,7 mcg/ml und maximal 3,8 mcg/ml. Resistenzverhütende Konzentrationen von o,5 mcg/ml sind damit überschritten. Die Werte liegen fast im Bereich der von Place und Thomas (66) für die dreifache Aufteilung von 5o mg/kg Ethambutoltagesdosen gemessenen Eckwerte.
Bei einmaliger Gabe von 25 mg/kg Ethambutol werden nach 2 - 4 Stunden Serumkonzentrationen von 2-5 mcg/ml (67) festgestellt, wobei in den Erythrozyten die Spitzenwerte zweimal höher liegen und sie als Reservoir angesehen werden, aus dem Ethambutol langsam abgegeben wird (68,69).
Innerhalb von 24 Stunden sinkt dann bei normaler Nierenfunktion der Serumspiegel auf unter 1o% ab.
Die Resorption erfolgt nach oraler Gabe zu 9o% im Magen-Darm-Trakt. Der Abbau geschieht nach BUYSKE und PEETS (68,7c) über Oxydation zu Dialdehyd und dann zur Dikarbonsäure, die weiter mit Glucuron-säure verestert und über den Harn ausgeschieden wird, wo in 24 Stunden 45 - 65 % der Dosis als unverändert aktives Ethambutol und 7 - 15 % in Form von Metaboliten nachgewiesen werden kann (69,7o).
Im Stuhl tritt dabei 12 - 22 % während 48 Stunden auf, während die Gesamtmenge in 72 Stunden ausgeschieden ist (71).

Bakteriologie

Ethambutol wirkt spezifisch auf wachsende Mykobakterien. FORBES (72,73) zeigte durch Versuche mit C^{14} markiertem Ethambutol, daß es von proliferierenden und nicht proliferierenden Mykobakterien aufgenommen wird, wobei er keine Wirkung auf letztere feststellte. Nach Aufnahme in die Zelle, werden

ein bis zwei Stufen in der Synthese der Pentose oder der Desoxypentosenucleinsäure blockiert, so daß kein weiteres genetisches Material zur Verfügung gestellt werden kann. Die Zellteilung sistiert und die Zelle verliert ihre Lebensfähigkeit (74). Die zunächst noch vorhandene Ribonucleinsäure (es wird nicht alles auf einmal blockiert) läßt noch eine geringe Vermehrung zu. Deshalb tritt der wachstumshemmende Effekt auch erst nach zwei Tagen ein.
Spermidin, Spermin und Magnesiumionen heben die hemmende Wirkung von Ethambutol auf (75,76), inaktiviert wird es dabei aber nicht. Ethambutol weist keine Kreuzresistenz auf, es zögert das Auftreten von Resistenz gegenüber INH, SM, PAS erheblich hinaus.
CABELL (77) berichtet über Resistenzuntersuchungen bei 77o Fällen, wobei bei 2,5%eine erworbene, bei o,5%eine natürliche Resistenz vorlag. Dabei kam die erworbene Resistenz erst nach erheblichen Dosen bzw. nach langer Behandlungszeit zustande, 75 % nach über 2oo g Ethambutol, 64 % nach über 8 Monaten. Bei 1,5 % war faktisch eine Monotherapie gelaufen, was eine erhebliche Rolle bei der Resistenzentwicklung spielt.
RADENBACH (78) hat auf die Möglichkeit der Resistenzbildung bei Unterschreitung der Dosis von 25 mg/kg hingewiesen.

Toxikologie

Die akute Toxizität ist nach übereinstimmenden Berichten bei Ratten und Mäusen sehr gering. Die DL_{50} liegt bei Mäusen bei oraler Gabe von Ethambutol bei 8,9 g/kg, bei Ratten bei 6,8 g/kg (79,8o). Toxizitätsprüfungen über einen langen Zeitabschnitt bei Hunden mit 4oo mg/kg über 12 Monate, bei Affen 2oo mg/kg über 6 Monate waren ohne krankhafte klinische oder pathologisch-histologische Veränderungen (81). Bei Affen traten erst bei 12-48 fachen therapeutisch wirksamen Serumkonzentrationen (1oo mcg/ml) neurotoxische Schäden auf.

Teratologie

Sowohl tierexperminentelle Untersuchungen (7o,82,83,84) als

auch Erfahrungsberichte von Ethambutolgaben während der Schwangerschaft (85,86) ergaben keinerlei Hinweise darauf, daß von Ethambutoltherapie hier eine Gefahr auf Mißbildungen ausgeht.

Klinik

Ethambutol ist für jede Kombinationsbehandlung geeignet. Da 45-65 % in aktiver Form im Urin ausgeschieden werden, bietet es sich besonders für die Behandlung von Urogenitaltuberkulosen an. Viele Autoren berichten bei einer Behandlung mit 25 mg/kg, die durchweg gut vertragen wurde, über gute Sputumkonversionsraten und röntgenologische Besserungen (87,88,89, 9o,91,92). Es wurde vom Deutschen ZK zur Bekämpfung der Tuberkulose 25 mg/kg als Dosierung empfohlen. ORLOWSKI (93,94) unterstützt diese Empfehlung, schlägt aber nach dreimonatiger Behandlung eine Dosierung von 15 mg/kg vor und wird dabei von RADENBACH unterstützt. Eine Begründung für die Dosisreduktion wird aber nicht gegeben.

Nebenerscheinungen

Bei den ersten Versuchen mit Ethambutolracematen wurden durch CARR und HENKIND (96) starke Nebenwirkungen am Sehorgan festgestellt, so daß die klinische Erprobung eingestellt wurde. Nach Feststellung der alleinigen Wirksamkeit der rechtsdrehenden Form traten dann bei einer Dosis von 3o mg/kg kaum noch Nebenwirkungen auf, die im wesentlichen folgende sind:

Es kommen Retrobulbärneuritiden vor. Die zentrale Form, die Schädigung der axialen Faserbündel des N. opticus zeigt sich in Sehstörungen im Maculabereich mit Verminderung der Sehschärfe, zentralem Skotom und einer Beeinträchtigung des Rot-Grün-Sehens, während sich die periaxiale Form durch Einengung des Gesichtsfeldes bemerkbar macht (66,87,97,98). Kommen solche Störungen vor, muß daran gedacht werden, daß Beeinträchtigung der Sehschärfe und des Farbsehens ebenfalls von Digitalispräparaten, Hochdruckmitteln, Corticosteroiden und

Sedativa hervorgerufen werden können. Es sollten jedoch regelmäßig Kontrollen des Farbsehens und des Gesichtsfeldes während der Behandlung durchgeführt werden. Auftretende Störungen sind nach Absetzen des Medikamentes fast immer reversibel.

Die Gefahr einer Verschlechterung der Leber- oder Nierenfunktion besteht nicht (1oo), eine Niereninsuffizienz ist jedoch vorher auszuschließen.

Kontraindikation ist gegeben, falls eine Opticusneuritis, Chorioretinitis, ein Katarakt oder eine Retinopathie vorliegt und bedingt bei Niereninsuffizienz. Zumindest muß hier die Dosierung durch Blutspiegelbestimmung individuell eingestellt werden.

Die Ergebnisse in der Literatur

In der Literatur ist kaum über einen längeren Zeitraum als den der stationären Behandlung berichtet, so daß der Vergleich mit diesen Ergebnissen dem Thema der Arbeit nicht voll gerecht wird. Die zweite Schwierigkeit ist die, daß über Ergebnisse peroraler INH-Therapie berichtet wird in Kombination mit Ethambutol und Rifampicin und nicht, wie bei dem hier bearbeiteten Patientengut mit INHG-Na pro infusione behandelt wurde. Trotz dieser Mängel wird ein kurzer Überblick über die bisherigen Ergebnisberichte in der Literatur gegeben.
ORLOWSKI (1o1) behandelte mit 1o-12 mg INHG, 2o-25 mg/kg Ethambutol und 1o mg/kg Rifampicin und fand dabei:

1) 37 bereits vorbehandelte Patienten, die aber noch volle Empfindlichkeit gegen alle getesteten Tuberlostatika aufwiesen. Nach 3 Monaten wurde bei 36 Sputumkonversion erreicht, bei einem nach 5 Monaten. Der Kavernenschluß blieb hinter der Sputumkonversion zurück, in 9 Fällen wurde kein Kavernenschluß erreicht. In einer Nachbeobachtungszeit von 2 Jahren wurden keine Rezidive festgestellt.
2) 57 vorbehandelte Patienten, die resistente Mykobakterien ausschieden. Bei der Hälfte der Kranken bestand eine Resistenz gegen drei Mittel. Nach 5 Wochen waren noch 4 Patienten positiv und blieben es während der gesamten Behandlungszeit. Bei 3 weiteren Patienten trat im Verlauf von 2 Jahren wieder ein positiver Sputumbefund auf.

ORLOWSKI beobachtete nur bei wenigen Kranken Unwohlsein, Völlegefühl, Inappetenz und Druck im Oberbauch, was zum Absetzen von Rifampicin zwang. Ebenfalls wurden einzelne uncharakteristische Schwankungen der Transaminasen gefunden, die aber von selbst wieder zu den Normwerten zurückkehrten.
Bei 3 Patienten fanden sich Zeichen einer Hepatopathie, die nach Meinung des Autors nicht ursächlich mit der Rifampicintherapie in Zusammenhang stand, wohl aber durch diese beeinflußt wurde. Nach kurzer Unterbrechung der Therapie kam es

zur Normalisierung der Leberbefunde.
FREERKSEN (1o2) berichtet über 97 Patienten, die er mit 5-1o mg/kg INH, 2o-25mg/kg Ethambutol und 1o mg/kg Rifampicin behandelte:
1) 33 Patienten, die erstbehandelte Fälle waren. 19 waren nach 4 Wochen bakteriell negativ, nach 8 Wochen waren es 3o und 33 nach 4 Monaten. Diese Befunde wurden über "mehrere Monate" kontrolliert.
2) 24 vorbehandelte Fälle, davon 23 innerhalb von 3 Monaten, der letzte nach 4 Monaten negativ. Alle blieben es über die ganze Nachbehandlungszeit bis "zu 13 Monaten".
3) 4o Patienten mit Keimen von unterschiedlichen Resistenzgraden. Davon wurden 35 während drei Monaten negativ und blieben es mit "Beobachtungszeiten bis 12 Monaten." 3 wurden in 4 Monaten negativ und 2 blieben positiv, können aber nur bedingt nach Meinung des Autors zur Beurteilung herangezogen werden, da keine vollkonsequente Therapie möglich war.
Einen Einfluß auf die Stoffwechsellage bei Diabetis mellitus konnte nicht festgestellt werden.
Bei den Gruppen 1 und 2 wurden nach einer länger als 9 Monate dauernden Therapie zu einem "sehr geringen Prozentsatz" noch Restkavernen bzw. Resthohlräume festgestellt, bei Gruppe 3 noch zu einem Drittel der Fälle.
Es wurde anfänglich Aversion bei einigen Kranken gegen Rifampicin festgestellt, die verschwand, wenn es zusammen mit den Mahlzeiten eingenommen wurde. Nebenwirkungen wurden nicht festgestellt.
KESZTELE (1o3) berichtet über 52 Patienten. Innerhalb von 3 Monaten war bei 42 Sputumkonversion erreicht worden. Der Röntgenbefund war nach 3 Monaten bei 46 Patienten regredient.
Es wurde mit 6oo mg Rifampicin, 4oo mg INH, 25 mg/kg Ethambutol behandelt.
LUKINOVICH (1o4) behandelte 141 Patienten mit 5oo mg INH, 6oo mg Rifampicin und 25 mg/kg Ethambutol und erreichte "in der Mehrzahl der Fälle" Konversion innerhalb von 3 Monaten.

Bei 7 Patienten mußte die Therapie wegen Nebenwirkungen abgebrochen werden.
FREOUR et al. (1o5) behandelten 48 Patienten mit Rifampicin und zwei weiteren Medikamenten (INH, SM, Ethambutol) für 2 - 3 Monate stationär und danach ambulant. Für 3 - 12 Monate wurde noch Rifampicin gegeben, danach für 12 - 18 Monate nur noch die beiden anderen Medikamente. Die Ergebnisse wurden nach 3 Jahren ausgewertet. Die Therapie wurde "generell gut" vertragen. Die letzten klinischen, röntgenologischen und mikroskopischen Ergebnisse zeigten "dauernde Verbesserung." Kein Rückfall wurde registriert.
LESTAN et al. (1o6) behandelteten 5o initiale Tuberkulosen mit INH, EMB und Rifampicin 6 Monate lang stationär. Alle Patienten erreichten die bakterielle Konversion bis zum dritten Behandlungsmonat. Es gab keinen Rückfall. Die Tolerierung war gut.
ZIERSKI (1o7) erreichte mit 4oo mg INH, 1 g SM und 25 mg/kg EMB während sechsmonatiger stationärer Behandlung nach 6 Wochen bei 6o %, nach 12 Wochen bei 91 % und nach 26 Wochen bei 1oo % Sputumkonversion. Bei 3 Patienten wurde INH wegen Nebenwirkungen abgesetzt.
URBANCZIK (1o8) berichtet über ein Kollektiv von unvorbehandelten Patienten mit normaler Sensibilität und kulturellem Bakteriennachweis. Er verabreichte den 26 Kranken 7 mg/kg INH, 1o mg/kg Rifa und 25 mg/kg EMB. Die Sputumkonversion stellte sich nach 3o Tagen bei 38,4 %, nach 6o Tagen bei 73 % und nach 9o Tagen bei 1oo % ein. Geringe röntgenologische Besserung ist bei einem Patienten, mäßige bei 5 und gute bei 2o erzielt worden.
SIGHART (1o9) berichtet über ausschließlich bacilläre Fälle, die 1967 und 68 stationär behandelt und 197o nachkontrolliert wurden. Bei 45 erstbehandelten Fällen wurde das Sputum 4o mal negativ und blieb es in 34 Fällen. Bei 76 Chronikern wurde es 51 mal negativ und blieb es 43 mal. In der ersten Gruppe sind 3o berufstätig, 1o berentet und 4 in Rente geblieben, 4 sind an offener Lungentuberkulose und 7 an anderen Ursachen

verstorben, 2 wurden irregulär entlassen.
In der zweiten Gruppe sind 13 berufstätig, 3 berentet und 16 in Rente geblieben, 27 an offener Lungentuberkulose gestorben und 11 an anderen Ursachen und 21 irregulär entlassen worden. Hinzuzufügen ist, daß nicht mit einer einheitlichen Medikamentenkombination behandelt worden ist.
STRUPP (11o) berichtet über 1oo Patienten, wovon 52 positiv waren, und die mit 6 g INHG-Na i. v., EMB 25 mg/kg und Rifa 1o mg/kg behandelt wurden. Bei 49 Patienten traten Nebenwirkungen, vor allem Transaminasenerhöhungen, auf, davon mußte bei 11 Patienten die Therapie aus diesen Gründen geändert werden. Bei 96 % trat nach 12 Wochen Konversion ein, 87,5 % waren nach 6 Wochen röntgenologisch regredient. 5o % der Kavernen verkleinerten sich, 23,4 % schlossen sich ganz.
FREGUR et al. (111) veröffentlichten eine Untersuchung über die Behandlung von 5o Patienten mit Lungentuberkulose mit 6oo mg Rifampicin kombiniert mit Isoniazid und Ethambutol oder Streptomycin.
Nach 5 Monaten hatten alle Patienten negatives Sputum.
ZONNO et al. (112) behandelten 1oo lungentuberkulöse Kranke mit 45o mg Rifampicin 2 mal pro Woche, 75o mg Ethambutol und 3oo mg Isoniazid täglich. Bei der röntgenologischen Kontrolle wurde festgestellt, daß 31 % der kavernösen Tuberkulosen nach 12 Monaten geschlossen waren. 1oo % Sputumkonversion wurde nach 1o Behandlungsmonaten erreicht.

Die britische Thorax - und Tuberkulosegesellschaft (113) berichtet über die Ergebnisse der Chemotherapie mit Rifampicin und Isoniazid kombiniert in den ersten beiden Monaten mit EMB oder Streptomycin bei initialen Tuberkulosen. 174 Patienten mit kleinen oder keinen Kavernen erhalten 6 Monate Chemotherapie. Bei o,6 % konnte keine Sputumkonversion erreicht werden, bei 3 % kam es zu einem Rückfall. Bei 177 Patienten mit gleichen Voraussetzungen, die12 Monate Chemotherapie erhalten, kam es zu 1oo % Sputumkonversion ohne Rückfall.

Bei 151 Patienten mit ausgeprägter Kavernisierung konnte bei 9-monatiger Chemotherapie das gleiche Ergebnis erzielt werden. Ebenso bei 155 Patienten mit gleichen Voraussetzungen bei 18-monatiger Chemotherapie.

Kasuistik des Patientengutes nach Qualitätsdiagnosen:

Gruppe 1:	exsudativ-infiltrative Lungentuberkulose	14
Gruppe 2:	produktive Lungentuberkulose	1
Gruppe 3:	produktiv-kavernöse Lungentuberkulose	2
Gruppe 4:	produktiv-cirrhotische Lungentuberkulose	2
Gruppe 5:	produktiv-cirrhotisch-kavernöse Lungentuberkulose	1
Gruppe 6:	reaktivierte produktiv-kavernöse Lungentuberkulose	7
Gruppe 7:	reaktivierte produktiv-cirrhotische Lungentuberkulose	5
Gruppe 8:	reaktivierte produtktiv-cirrhotisch-kavernöse Lungentuberkulose	2
Gruppe 9:	reaktivierte exsudativ-kavernöse Lungentuberkulose	1
Gruppe 1o:	Siliko-tuberkulose	3
Gruppe 11:	Lymphknoten-tuberkulose	2
Gruppe 12:	spezifisches Pleuritis (Pleuritis exsudativa)	3
Gruppe 13:	Nieren-tuberkulose	1

In der Kasuistik gebrauchte Abkürzungen der Reihe nach aufgeführt:
m=männlich, w=weiblich, Al=Alter in Jahren, BD=Behandlungsdauer in Tagen, BG=Behandlungsgruppe, es=einseitig, ds=doppelseitig, ek=einseitig kavernös, dk=doppelseitig kavernös, mk=multikavernös, gk=großkavernös, Sb+=Sputum bakteriell positiv, Sk+=Sputum kulturell positiv, K=Konversion nach Wochen,

H=Husten, F=Fieber, A=Auswurf, RK=Restkavernen, D=Dosis des Medikaments in mg/kg (in der obersten Reihe steht INHG-Na, in der zweiten Ethambutol, in der dritten Rifampicin), GM=Gesamtmenge des verabreichten Medikaments, NB/NW=Nebenbefund/Nebenwirkung, MM=Mendel-Mantoux, BKS=Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit, Le=Leukozytenzahl in Tausend (in der obersten Reihe steht bei den Laborwerten der Aufnahmewert, in der zweiten der der Entlassung und in der dritten Reihe der Wert nach zwei Jahren, soweit jeweils vorhanden), st=stabkernige in Prozent, Ly=Lymphozyten in Prozent, Alb=Albumine in Prozent, α-Gl= α-Globuline in Prozent, GZ=Gewichtszunahme in kg, HS-L=Länge des Heilstättenaufenthalts in Tagen, W-HS=Wiederholungsheilverfahren in Tagen, aB-L=Länge der ambulanten Behandlung in Monaten, S+=Sputum erneut oder immer noch positiv, K=Konversion nach Wochen, afn-arbeitsfähig nach Monaten (nach der Entlassung), naf/b=nicht arbeitsfähig innerhalb der Zweijahresgrenzen/berentet, iaG=invalide aus anderen Gründen, wsn=wieder stationäre Aufnahme nach Monaten.

Pat.	m	w	Al	BD	BG	es	ds	ek	dk	mk	gk	Sb+	K	Sk+	K	H	F	A
Nr 1 B. J. Bauhelfer	x		43	173	1		x	x				x	3	x	17	x	x	x
Nr 2 F.R. Hoteldiener	x		27	144	1		x			x	x	x	1	x	2	x	x	x
Nr 3 F.A. Kaufm.Ang.		x	23	156	1	x		x			x			x	2	x	x	x
Nr 4 H.F. Zimmermann	x		62	184	1		x	x				x	?	x	12	x		x
Nr 5 M.P. Schreiner	x		31	1o9	1		x	x				x	?	x	6	x	x	x
Nr 6 M.J. Dachdecker	x		21	1o4	1		x	x		x		x	3	x	3	x		
Nr 7 P.W. Arzt	x		3o	73	1	x		x										
Nr 8 S.W. Schauspieler	x		54	2o7	1		x			x		x	?	x	7	x	x	
Nr 9 T.M. Geschäftsm.	x		39	2o3	1		x			x		x	12	x	18	x	x	
Nr 1o S.J. Verw.Ang.	x		62	192	1		x	x		x	x	x	?	x	13	x		x

Pat.	m	w	Al	BD	BG	es	ds	ek	dk	mk	gk	Sb+	K	Sk+	K	H	F	A
Nr 11 T.Y. Diplomat	x		51	134	1		x	x			x	x	3	x	6		x	
Nr 12 T.G. Hausfrau		x	51	11o	1		x	x		x						x	x	x
Nr 13 V.H. Monteur	x		19	177	1	x		x								x	x	x
Nr 14 W.E. Studentin		x	22	13o	1	x		x		x		x	6	x	7	x	x	x
Nr 15 B.M. Schülerin		x	18	171	2	x												
Nr 16 B.E. Hausfrau		x	6o	95	3	x		x				x	12	x	+	x	x	
Nr 17 H.A. Angestellter	x		6o	121	3	x		x				x	4	x	6	x	x	x
Nr 18 B.T. Rentner	x		63	87	4		x									x		x
Nr 19 S.O. Rentner	x		57	58	4		x											
Nr 2o S.M. Landwirt	x		57	173	5		x	x				x	4	x	12			

Pat.	m	w	Al	BD	BG	es	ds	ek	dk	mk	gk	Sb+	K	Sk+	K	H	F	A
Nr 21 F.P. Beamter	x		49	111	6	x		x				x	4	x	8			
Nr 22 H.W. Monteur	x		47	149	6	x		x						x	3	x		x
Nr 23 K.E. Büroang.		x	18	185	6		x	x						x	2	x	x	
Nr 24 K.G. Hausfrau		x	68	168	6	x		x				x	7	x	7	x	x	x
Nr 25 N.E. KFZ-Meister	x		58	166	6		x	x				x	7	x	11	x		x
Nr 26 S.R. Kaufm.Ang.		x	23	187	6		x	x			x							
Nr 27 T.B. Arbeiterin		x	21	215	6	x		x				x	6	x	6	x		x
Nr 28 C.E. Wirtin		x	27	14o	7	x								x	8	x		x
Nr 29 G.M. Zeitungsbotin		x	51	72	7		x									x		x
Nr 3o S.J. Rentner	x		66	91	7		x					x	+	x	+	x		

Pat.	m	w	Al	B	BG	es	ds	ek	dk	mk	gk	Sb+	K	Sk+	K	H	F	A
Nr 31 S.B. Hausfrau		x	7o	141	7		x							x	7			
Nr 32 W.K. Arbeiter	x		56	2o3	7		x							x	1o	x	x	x
Nr 33 L.E. Bergmann	x		34	323	8		x	x			x	x	13	x	15	x	x	x
Nr 34 W.F. Schafhalter	x		56	139	8		x	x								?	?	?
Nr 35 B.E. Lagerverwalter	x		48	153	9		x	x				x	3	x	3			
Nr 36 F.F. Arbeiter	x		57	51	1o	x										x		
Nr.37 K.H. Arbeiter	x		5o	143	1o		x					x	3	x	12	x	x	x
Nr 38 P.A. Rentner	x		79	1oo	1o		x					x	+	x	+	x		x
Nr 39 S.F. Arbeiter	x		59	98	11		x									x		x
Nr 4o W.M. Hausfrau		x	46	96	11													

Pat.	m	w	Al	BD	BG	es	ds	ek	dk	mk	gk	Sb+	K	Sk+	K	H	F	A
Nr 41 B.P. Ingenieur	x		27	79	12	x						x	4	x	7	x		x
Nr 42 L.H. Schüler	x		18	1o7	12											x		x
Nr 43 S.H. Eisenbieger	x		27	72	12													
Nr 44 D.H. Rentner	x		6o	1o7	13	x				x						?	?	?

Nr	D	GM	NB/NW	MM	BKS	Le	st	Ly
1		328		1:1oooo	118/14o	8	1o	18
	25	21o		8x1o	15/46	3,5	6	39
	2o	154			2o/45	6,4		49
2		351		1:1oooo	56/98	13	11	11
	15	96		8x8	12/3o	4,9	2	26
	1o	14						
3		167		1:1oooo	42/76	3,9	1	28
	15	1o8		9x12	5/12	3,9	4	33
	1o	99						
4		535	Diab. mell.	1:1ooo	32/65	5,7	6	22
	25	298	Lungenemphy.	25x25	1o/12	4	2	36
	2o	85	pul. Hypert.		13/25			
5		222	Magenunver-	1:1ooo	52/72	5,4	1o	21
	15	84	träglichkeit	18x2o	9/21	5,5	4	29
	2o	37	vorübergehend		3/7	6,7	3	37
6		257		1:1ooo	68/1o8	6,8	11	19
	2o	1o1		14x14	3/8	3,8	1	46
	1o	17						
7		143		1:1oooo	9/13	3,9	2	31
	25	112		11x11	3/7	4,2	1	32
	15	5			2/8	3	1	47
8		529	Diab. mell.	1:1ooo	1o5/131	9,8	14	13
	25	231	Alkohlism.	2ox23	3o/61	4,8	6	22
	2o	155	Leberschad.		11o/14o	8,9		

Nr	D	GM	NB/NW	MM	BKS	Le	st	Ly
9		576	Anfallsleid.	1:1oo	67/83	6,2	6	25
	25	318	chron. Gas-	23x32	15/37	3,4	5	37
	2o	174	tritis		5/1o	7,9	6	39
1o		43o	Hyperlipi-	1:1ooooo	57/93	5	4	28
	25	181	dämie, Pro-		9/2o	4,9		36
	2o	171	statahypertr.		4/12			
11		296	Diab. mell.		9o/123	7,7	31	14
	25	11o	unter Ch. Th.		4o/76	4,9	1o	16
	2o	1o2	Magenunverträgl.			5,5	9	22
12		245			11/31	4,4	8	27
	25	161			9/29	3,6	3	48
	2o	151						
13		381	Bronchitis	1:1ooo	81/115	6,9	14	23
	25	183		1ox22	2/7	4,2	1	4o
	2o	94						
14		113	Diab. mell.	1:1oooo	7/26	6,3	7	18
	25	265		8x1o	2/4	2,9	1	24
	1o	38						
15		224	Magenbeschw.	1:1oooo	14/33	5,4	7	29
	25	237	Ohrensausen	25x33	6/17	7,8	4	39
	1o	58	Ch. Th. kurz abges.		7/17	7,7	3	38
16		153	Diab. mell.	1:1ooo	4o/7o	9,8	6	25
	25	1o5	Hypertonie	12x13	17/44	7,1	2	21
	1o	4			23/46	4,1	1	4o

Nr	D	GM	NB/NW	MM	BKS	Le	st	Ly
17		231	Lungenemphy.	1:1ooooo	39/48	9,9	4	22
	15	114	Prostatahy-	2ox16	5/15	5,5	3	26
	15	38	pertrophie		2/9			
18		174	Aterioskl.	1:1oooo	45/47	5,9	5	34
	25	149	chron. Bronch.	8x8	56/91	5,5	5	36
	15	26	card.-pulm.Insuff.					
19		81	Lungenemphy.	1:1ooo	2o/34	5,1	9	45
	25	5o	Stimmband-Ca.	1ox1o	8/15	5,9	3	29
	1o	12	pulm. Hypert.					
2o		289	valvuläre	1:1ooo	9/16	6,2	4	25
	15	176	Pulmonalste-	14x13	4/12	4,2		22
	15	47	nose					
21		25o		1:1ooo	4/17	7,1	6	21
	25	186		1ox12	4/17	3,3	-	34
	2o	62			6/17			
22		3o2	Aterioskler.	1:1ooo	14/31	8	3	36
	25	149	Magenresekt.	18x16	7/17	4,1	1	38
	15	46	Alkoholism.		2/5			
			Lungenemphy.					
23		293		1:1ooo	65/82	5,5	4	21
	15	132		14x15	12/32	6	4	36
24		342		1:1oooo	55/92	7,2	4	22
	25	177		1ox1o	21/48	6,6	2	22
	1o	46						
25		288	Leberschaden	1:1ooo	94/13o	5,1	13	28
	25	233		13x15	51/86	5,4	4	36
	1o	54						

Nr	D	GM	NB/NW	MM	BKS	Le	st	Ly
26		183		1:10000	15/4o	5,5	3	23
	25	146		8x8	8/2o	4,4	2	35
	1o	64		11/24				
27		363		1:100000	47/79	9,5	5	25
	25	141		+	12/33	3,3	4	28
	1o	31						
28		313		1:1ooo	11/28	4,1	7	28
	25	189		19x2o	9/12	3	2	54
	2o	49			3/9	4,2	2	59
29		111		1:100000	2o/45	7,2	6	19
	15	54		8x8	19/36	4,4	2	31
	1o	2						
3o		137	M. Recklingh.	1:100000	123/138	9,5	6	16
	25	54	Herzinsuff.	13x15	12o/121	8	3	13
	2o	21	nephr. Syndr.			8	16	8
31		249	Coronarinsuff.	1:1oo	21/39	5	9	36
	25	141		25x25	8/2o	3,9	3	38
	1o	47			5/15	3,1	1	45
32		45o	Diab. mell.	1:1ooo	8o/117	6,8	7	42
	25	217		14x15	15/38	6,6	3	38
	2o	125			9/25	4,5	-	45
33		713	Diab. mell.	1:1ooo	65/1oo	9	6	2o
	25	3o9		18x2o	45/89	7,5	12	1o
	1o	14o						
34		263	chron. Bronch.	1:100000	5/16	8,5	9	27
	15	176	Hypercholes-	7x8	5/19	8,8	5	49
	1o	8	terinämie					

35		35o	pulm. Hypert.	1:1ooo	19/49	9	6	19
	25	225		16x18	5/16	6,3	2	37
	2o	177			5/13	5,9	-	11
36		137	Lungenemphys.	1:1oo	3o/6o	8,2	1	36
	25	56	chron. Bronch.	neg.	12/18	5,2	2	3o
	1o	4o	Pneumektomie		5/15	3,3	2	23
37		311	pulm. Hypert.	1:1ooo	2o/25	7,3	5	21
	25	33o	gering. TA-An-	14x2o	5/15	5,8	4	22
	15	98	stieg		5/13	7,4	4	25
38		333	Cerebral-	1:1ooo	3o/63	7,1	3	15
	25	114	sklerose	8x8	44/67	5	3	36
	1o	22			26/45	8,3	4	18
39		197	Lungen-Ca.	1:1ooo	12/35	4,6	-	18
	25	176		1ox1o	3o/49	4	2	25
	15	63						
4o		18o	chron. Poly-	1:1oo	35/7o	5,2	8	19
	25	118	arthritis	15x14	63/1o5	5,8	3	26
	1o	28	rheumatica					
41		283		1:1o	16/46	1o,3	2	14
	25	118		1ox1o	7/21	7,9	5	35
	1o	43			5/15	6	2	37
42		272		1:1oooo	5/12	5,6	2	44
	25	187		1ox1o	2/4	3,4	2	3o
	2o	131			2/4	5,1	2	41
43		2o4		1:1ooo	13/21	6	2	23
	25	96		1ox1o	18/27	5,7	1	33
	1o	34						

Nr	D	GM	NB/NW	MM	BKS	Le	st	Ly
44		137	Nephrektomie	1:10000	34/74	5,2	15	23
	15	104	Leberschaden	10x12	30/49	4	3	38
	10	13	TA-erhöhung					
			(normalisierte sich)					

Nr	Alb	ß-Gl	GZ	HS-L	W-HS
1	43,5	18,8	7	191	212
	56,2	22,9			
2	6o,3	15,1	3,9		
	61,6	18,6			
3	5o	27,6	3,7	222	
	55,6	21,1			
4	54	17,6	8,4	115	
	5o,4	22			
5	5o	2o,5	o,3	113	
6	49,2	18,4	9,8	91	41
	65,6	16			
7	65,2	17,5	2,6		
	59,5	2o,9			
	6o,5	2o,4			
8	36,4	27	7,5	1o2	
	67	17,2			
	5o,2	15			

Nr	Alb	ß-Gl	GZ	HS-L	W-HS
9	45,4	16	11,6	231	18o
	63,8	1o,8			
1o	54,8	22,5	7,3		
	53,6	18,6			
11	48,9	22	6,4		
	48,1	25,9			
	58,6	18,6			
12	67,6	11,3	4,1	178	
	57	21,8			
13	5o,9	19,1	6,8	85	
	o6,1	15			
14	59,1	16	3,8		
	59,3	23,2			
15	61	16,2	-o,5	1o9	
	59,5	16,7			
	62,1	16,4			
16	62,8	18,1	-o,5		
	54,1	23,9			
17	52,6	19,6	7,6	112	
	55,3	18,8			

Nr	Alb	ß-Gl	GZ	HS-L	W-HS
18	58,4	19,6	-5		
	53,7	18,7			
19	6o,6	17,9	2,4		
	56,5	2o,2			
2o	48	32,5	12,5	1oo	
	62,8	21,2			
21	54,8	16,5	7		
	64,2	13,8			
22	58	17,5	-	183	
	61,4	18,4			
23	54	2o,2	3,2	214	43
	5o,6	24,5			
24	46,5	25	5,9		
	55,6	17,8			
25	47,1	22,1	15,8	184	
	55,2	16			

Nr	Alb	Ø-Gl	GZ	HS-L	W-HS
26	52	12,6	1,6	149	
	64,4	15,9			
27	53,6	2o,2	6,1	147	
	62,7	16,9			
28	6o,9	16,9	2,6	169	
	6o,8	14,6			
29	56,5	18,7	5		
	59,8	18,3			
3o	57,3	14,3	-1		
	36	19,4			
31	59,2	13,2	8,6	91	
	59,7	17,7			
32	52,2	19,1	5,5		
	59,1	19,8			
33	44	3o	7,7	35	
	49,6	28,2			
34	59,2	19,6	5,9		
	56,4	18,2			

Nr	Alb	Gl	GZ	HS-L	W-HS
35	47,1	23,8	1o,3	3o4	
	61,2	16,4			
36	56,3	23,2	2	41	
37	5o,8	21,9	6,6	137	
	63,2	15,4			
	62	15,7			
38	54,9	2o,6	-5		
	64,8	16,3			
39	54,4	2o,4	2,3		
	56,5	17			
4o	45	24,2	2	141	
	69,8	16,2			
41	53,6	19,6	13,6		
	65,5	16,7			
42	58	18,3	2,4		
	68,6	11,2			
	68,7	6,2			
43	58,6	21,8	2,4	7o	
	59,2	2o,1			

Nr	Alb	Ø-Gl	GZ	HS-L	W-HS
44	52,5	27,8	3,8	92	
	54,7	27,5			

	Röntgenbefund Aufnahme	Röntgenbefund Entlassung	EK
1	exsudative cavernöse beidseitige Oberlappentuberkulose mit Streuung in beiden Lungen	produktiv-cirrhotische Umwandlung mit Bronchiektasenbildung in beiden Oberlappen gute Rückbildungstendenz	x
2	flächenhafte, weiche unscharfe Infiltrate in beiden Oberlappen mit 1 großen Kaverne links und mehreren kleinen links und rechts	deutlicher Rückgang der Infiltrate und Verkleinerung der Kavernen in beiden Oberlappen	x
3	flächenhafte Infiltrate im rechten Oberlappen mit 1 großen Kaverne	Unter INHG, Myambutol zögernde Regredienz, zusätzlich Rifampicin, Ultralan, gute Rückbildung, noch Infiltrate rechter Oberlappen, Kavernenschluß	x
4	multiple, unscharf begrenzte Infiltrate in Oberlappen und Unterlappen. Bronchiektasen in beiden Oberlappen. Progred. zu Fremdaufnahmen	stete Regredienz der Infiltrate, produktiv-cirrhotische Umwandlung, Kavernenschluß	
5	exsudative cavernöse linke Oberlappentuberkulose mit kontralateraler Streuung in rechtem Mittellappen	geringe Regredienz Kavernengröße, Schrumpfung linker Oberlappen, Rückbildung insgesamt mittelmäßig	x
6	exsudative cavernöse Tuberkulose im rechten Oberlappen, auch exsudative Veränderung rechtes Mittelfeld und linker Oberlappen und	weitgehend regredient, aber noch geringe Restkavernen	x

	Röntgenbefund Aufnahme	Röntgenbefund Entlassung	RK
6	und Unterlappen links weniger deutlich		x
7	weiche, unscharf begrenzte Infiltrate im rechten Oberlappen mit Kavernen	wesentliche Besserung einer in Regredienz befindlichen kavernösen Tuberkulose im rechten Oberlappen	x
8	ausgedehnte, exsudative, multicavernöse, beiderseitige Tuberkulose, Kavernen beiderseits, vorwiegend rechter Oberlappen	ganz erhebliche Regredienz, Schrumpfung rechter Oberlappen mit Bronchiektasenbildung, Kavernenschluß, noch keine Konsolidierung	
9	weiche, ausgedehnte Infiltrate in beiden Oberlappen und apikalen Unterlappensegment, beiderseits mehrere Kavernen	bei Schrumpfung beider Oberlappen mit Bronchiektasenbildung weitgehende Regredienz der Infiltrate, Kavernenschluß	
10	multiple, lobuläre Infiltrate beiderseits, vorwiegend im Oberlappen, im linken Oberlappen 1 große, mehrere kleine Kavernen	nach zusätzlichem Rifampicin gute Regredienz der Infiltrate bei produktiv-cirrhotischer Umwandlung, links noch kleine Kaverne	x
11	exsudativ-multicavernöse Oberlappentuberkulose links, exsudative Herde linker Unterlappen und rechter Oberlappen	rechts weitgehende, links mäßige Regredienz der Herde mit Schrumpfung linker Oberlappen, Verkleinerung der Kavernen	x

	Röntgenbefund Aufnahme	Röntgenbefund Entlassung	RK
12	exsudative multicavernöse Tuberkulose links mit kontralateraler Streuung in rechtem Oberlappen sowie Interlobärschwiele rechts	nochflächenhafte Infiltrate bei Schrumpfung linker Oberlappen, Kavernenverkleinerung, Prozeß neigt zur Inaktivierung, noch kein Stillstand	x
13	exsudativ-cavernöse Tuberkulose im apikalen Unterlappen-segment rechts mit geringen Bronchiektasen und deformierender Bronchitis	deutliche Regredienz der Infiltrate mit Umwandlung in produktiv-cavernöse Tuberkulose mit fast unveränderter Kaverne	x
14	exsudative Oberlappen-Tuberkulose, im posterioren und anterioren rechten Oberlappensegment mehrere Kavernen	mit INHG, Myambutol nur zögernde Regre-dienz bei zusätzlichem Rifampicin gute Rückbildung, Kavernenschluß, Lungenteilresektion	
15	unscharf begrenzte, flächenhafte Infiltration im posterioren Oberlappensegment links	Regredienz, jedoch Anzeichen einer zentralen Einschmelzung ohne sicheren Kavernen-nachweis, keine Normalisierung	
16	rechts produktiv-cirrhotische Oberlappentuberkulose mit zentraler Einschmelzung und grobknotigen Streuherden rechtes Oberfeld und Mittelfeld	unveränderter Befund, aus familiären Gründen unter großen Bedenken früher entlassen	x
17	produktiv-cavernöse rechte Oberlappen-Tuberkulose	Infiltrate im rechten Oberlappen deutlich regredient, nur noch 1 Restkaverne	x

	Röntgenbefund Aufnahme	Röntgenbefund Entlassung	RK
18	lobuläre Infiltrate in beiden Lungen mit schrumpfendem Prozeß und Bronchiektasen in beiden Unterlappen	mäßige Regred., das Grundleiden, die superinfizierte Cystenlunge änderte sich nicht mehr	
19	alte produktive Oberlappentuberkulose rechts, Pleurakuppenschwiele links, Behandlung, damit keine Reaktion durch Bestrahlung	unveränderter Befund, keine Reaktivierung	
20	produktiv-cavernöse Oberlappentuberkulose links, geringe produktive Veränderungen im rechten Oberlappen	Regred. der Infiltrate und Kavernenschluß, geringe Schrumpfung des linken Oberlappen mit Bronchiektasenbildung	
21	reaktive cavernöse linke Oberlappen-tuberkulose, keine Streuung, aber einzelner scharf begrenzter Herd linkes Oberfeld	ständige Abnahme der Kavernengröße und Regred. der Infiltrate	x
22	produktiv-cavernöse Tuberkulose im linken Oberlappensegment, Pleurakuppenschwiele links und Bronchiektasen	in produktiver Umwandlung befindlich, Kavernenschluß	
23	produktiv-cavernöse Tuberkulose im linken Mittelfeld mit produktiv - cirrhotischen Herden in beiden Oberlappen, verkalkte Hiluslymphknoten	alte produktiv-cirrhotische Veränderungen beiderseits, Kavernen waren dünnwandiger, aber etwas größer geworden.	x

	Röntgenbefund Aufnahme	Röntgenbefund Entlassung	RK
24	produktiv-cavernöse Oberlappentuberkulose rechts, einzelne abgekreidete Herde und 2 Kavernen	weitgehend unveränderte produktiv-restkavernöse Oberlappentuberkulose rechts	x
25	produktiv-cavernöse Tuberkulose mit Beteiligung des rechten Oberlappen und Kaverne im linken Oberlappen	deutliche Regredienz, aber längst keine Normalisierung, schlechte Rückbildung wegen Leberschaden	x
26	lobuläre Infiltration beider Oberlappen, einzelne Streuherde im linken Unterlappen, Kavernen im linken Oberlappen	unter Neoteben sehr zögernde Regredienz, dann INHG, Rifampicin gute Rückbildung und zystische Umwandlung	x
27	produktiv-cavernöse linke Unterlappen-tuberkulose, Kaverne mit Spiegelbildung, wahrscheinlich eingeschmolzenes Tuberkulom	Regredienz der Infiltrate, Kaverne deutlich verkleinert	x
28	unscharf begrenzte Infiltration im linken Oberlappen mit Schrumpfung und Bronchiektasen	gute Verkleinerung und vermehrte Strahlentransparenz der Infiltrate	
29	beiderseits, vorwiegend links produktive, gering cirrhotische Oberlappen-tuberkulose	geringe Regredienz	
3o	produktiv-cirrhotische Oberlappentuberkulose rechts, rechtes Mittelfeld Rundherde, destroyed lung links	keine Änderung, eher eine Verschlechterung des Befundes	

	Röntgenbefund Aufnahme	Röntgenbefund Entlassung	RK
30	mit Atelektase des Unterlappens, Bronchienverschluß	keine Änderung, eher eine Verschlechterung des Befundes	
31	produktiv-cirrhotische Oberlappentuberkulose, kleine Infiltrate linkes Mittelfeld, rechts kleiner, nicht gekammerter Pleuraerguß	keine Änderung, jetzt Pleuraschwiele	
32	produktiv-cirrhotische Oberlappentuberkulose rechts mit Schrumpfung und Bronchiektasen, frische, grobknotige Streuherde im linken Oberlappen	keine frischen Streuherde, zunehmend Schrumpfung und Bronchiektasen, noch nicht stabilisiert	
33	cavernöse Oberlappentuberkulose links, Infiltration im rechten Oberlappen mit Schrumpfung und Teilatelektase	allmähliche Kavernen-Verkleinerung und Regredienz der Infiltration, noch 2 große Kavernen, noch keine Normalisierung	x
34	cavernöse Oberlapptentuberkulose links, umschriebene -nfiltration im rechten posterioren Oberlappen-segment und apikalen Unterlappen-segment	keine Anderung, geringe Größenatnahme der Kavernen	x
35	reaktive exsudativ -cavernöse Tuberkulose rechts, produktiv-cirrhotische Oberlappentuberkulose links mit Bronchiektasen und Schrumpfung, Kehlkopf-tuberkulose	gute Regredienz, Kavernen-Verkleinerung, produktive Umwandlung, noch aktiv, Heiserkeit ging zurück	x

	Röntgenbefund Aufnahme	Röntgenbefund Entlassung	RK
36	reaktive produktive Siliko-tuberkulose nach Pneumektomie, frische Streuherde recht Mittelfeld und Unterfeld, Lymphknotenvergrößerung	Regredienz der Streuherde, noch keine Normalisierung	
37	produktive Siliko-tuberkulose in beiden Mittelfeldern und Unterfeldern, produktiv-cirrhotische rechte Oberlappten-tuberkulose, beiderseits verkalkte hiläre Lymphknoten, parahiläre Infiltrationen	gute Rückbildungstendenz, keine frischen Infiltrate	
38	progrediente Verschattung rechter Oberlappen bei Siliko-tuberkulose III, destroyed lung rechts mit Schrumpfung	keine wesentliche Änderung, Infiltrate im rechten Unterlappen rückläufig	
39	Lymphknoten-tuberkulose im mittleren Mediastinum, produktive Herde in beiden Lungen	keine Veränderung	
4o	käsige Hiluslymphknoten-tuberkulose, vergrößerte hiläre und mediastinale Lymphknoten	wesentliche Verklein erung der Lymphknoten, aber noch keine Normalisierung	
41	ausgedehnter, gekammerter, dorsal gelegener Pleuraerguß mit Sekretspiegel, Infiltration rechte Lunge	Pleuraerguß nicht mehr nachweisbar, deutlicher Rückgang der Infiltrate	
42	Rezidiv eines rechten Pleuraergusses nicht gekammert, keine Lungeninfiltration	kontinuierliche Rückbildung des Ergusses mit Bildung einer Schwiele im	

	Röntgenbefund Aufnahme	Röntgenbefund Entlassung	RK
42		rechten Zwerchfellrippenwinkel	
43	freier linker Pleuraerguß, sowie im linken Mittelfeld Plattenatelektase, keine Lungeninfiltration	fast vollständige Rückbildung des Ergusses	
44	linke Lunge alte cirrhotische Prozesse ohne frische Infiltration, linke Niere mehrere intrarenale Höhlenbildungen, Nephrektomie rechts	keine Änderung des Lungen- und Nierenbefundes	

Nr	aB-L	S+	K	afn	nafb	iaG	wan	Röntgenbefund nach 2 Jahren
1	6o			x				rechts cirrhotische Spitzen-Oberfeldtuberkulose mit zahlreichen Aufhellungen, langsam rückläufig, noch aktiv, Kavernenschluß
2								dem Gesundheitsamt unbekannt
3								dem Gesundheitsamt unbekannt
4	21			x				rechts produktive Oberfeldtuberkulose, nicht aktiv
5	2o		2o					links Spitzen-Oberfeldtuberkulose mit vereinzelten Streuherden rechts, inaktiv
6	18		13					kleinherdige, fibröse Tuberkulose, mäßige Gesamtausdehnung, inaktiv Kavernenschluß
7	14		24					nur noch kleine produktiv-cirrhotische Herde im rechten Oberlappen, keine Kavernen, keine frischen Infiltrate
8	12				x			Prozeß ist inaktiv
9	x			x				beiderseits kleinknotige, wenig ausgedehnte cirrhotische Oberlappentuberkulose mit zystischem Spitzenhohlraum links, gebessert, aber noch aktiv

Nr.	aB-L	S+	K	afn	nafb	iaG	wsn	Röntgenbefund nach 2 Jahren
1o	22			x				vorwiegend links cirrhotische Spitzen-Oberfeldtuberkulose,noch aktiv
11	24							weitgehende Rückbildung der Infiltrate, cirrhotische Oberlappentuberkulose mit Bronchiektasen und bullösen Oberlappenemphysem, keine Kavernen
12	24							nach 6 Monaten Kavernenschluß, jetzt inaktiv
13	-							rechts weitgehend indurative Tuberkulose, inaktiv
14								dem Gesundheitsamt unbekannt
15	24			8				bei Schrumpfung des linken Oberlappen abgekreidete Herde, inaktiv
16	6o						19	reaktivierte Tuberkulose im rechten Oberlappen mit Einschmelzung und Umgebungsstreuung bei älteren z. T. abgekreideten Herden rechts
17	2o							rechts indurative Oberlappentuberkulose mit älteren Streuherden nach links,inaktiv
18								beim Gesundheitsamt unbekannt

Nr	aB-L	S+	K	afn	naf/b	iaG	wsn	Röntgenbefund nach 2 Jahren
19	-							unveränderter Befund
2o	19					x		inaktiv
21	54	x	3	14				das erste halbe Jahr keine Chemotherapie, deshalb Sputum erneut positiv, links produktive-fibröse Tuberkulose, Pleuraschwarte, inaktiv
22	11				x			im Oberlappen markstückgroße, gut abgegrenzte Verschattung, Prozeß inaktiv
23	29			14				Kavernenschluß, Prozeß inaktiv
24	24					x		Befund bildete sich langsam zurück, aber noch keine entscheidende Änderung, im rechten Oberlappen Resthohlraum
25	13	(dann wegen Unverträglichkeit abgesetzt)				x		Kavernen nicht mehr dargestellt, Befund gebessert, Prozeß inaktiv
26	3o				x			beiderseits produktiv-induratives Tuberkulose des Spitzeninfraclaviculargebietes, kein Kavernenanhalt, noch aktiv im Sinne der Regredienz
27								dem Gesundheitsamt unbekannt

Nr	aB-L	S+	K	afn	naf/b	iaG	wsn	Röntgenbefund nach 2 Jahren
28	25			15				Zustand nach Resektion des linken Oberlappen, keine frischen Infiltrate, Tuberkulose stabilisiert
29								dem Gesundheitsamt unbekannt
3o	1	x	(chron.+)					nach 1 Monat ist der Patient verstorben an den Folgen einer produktiv-cirrhotischen Tuberkulose bei destroyed lung links, nephrotischem Syndrom und Morbus Recklinghausen
31	24				x			vornehmlich produktiv-indurative Unterfeld-tuberkulose mit Pleurabeteiligung, inaktiv
32	26							gebessert, kein Kavernennachweis mehr, inaktiv, mäßige Regredienz der älteren produktiven Veränderungen, Schrumpfung beider Oberlappen
33	12			1o				Kavernenschluß, Befund ist inaktiv
34	6				x			gestorben nach einem halben Jahr an Herzversagen
35	19				x			produktiv-cirrhotische Tuberkulose, kein Kavernennachweis, inaktiv

Nr	aB-L	S+	K	afn	naf/b	iaG	wsn	Röntgenbefund nach 2 Jahren
36	21			2o				Schwielenbildung in der linken Thoraxhälfte, deshalb Überblähung der rechten Lunge, Herde sind zur Ruhe gekommen
37	54			12				der Prozeß hat sich stabilisiert, keine Restkavernen, keine Aktivität
38	48	x (chron.+)						stationäre Stabilisierung, keine weitere Progredienz der Siliko-tuberkulose
39	-					x		verkalkte Lymphknotentuberkulose, inaktiv
4o	16							abgeheilte Lymphknotentuberkulose
41	24							pleuradiaphragmale Schwiele, gekammertes Pleuraempyem vollständig resorbiert
42	27			5				pleurakardiale Schwiele rechts, keine frischen Ergußbildungen
43	17			27				Pleuritis hat sich vollständig zurückgebildet, keine Residuen hinterlassen
44	? (INH-Neuritis)							Lunge unverändert, weitere intrarenale Kavernen, aber verkleinert, keine aktive Nierentuberkulose mehr, noch keine Funktionsstörung

Die Auswertung der Kasuistik:

Tabelle 1

Gruppe	N	Alter (x)	BD ($\bar{x}\pm 2s$)	m	w
1	14	38,2	149,7±2o,o	11	3
2	1	18	171 ±o		1
3	2	6o	1o8 ±26,o	1	1
4	2	6o	72,5±29,o	2	
5	1	57	173 ±o	1	
6	7	4o,6	168,7±6o,8	4	3
7	5	54	129,4±91,4	2	3
8	2	45	231,o±184	2	
9	1	48	153 ±o	1	
1o	3	62	98 ±75,2	3	
11	2	52,5	97 ±2	1	1
12	3	24	86 ±3o,2	3	
13	1	6o	1o7 ±o	1	
	44	44,7	139,1	32	12

Tabelle 1 gibt die Anzahl der Patienten verteilt auf die einzelnen Befundgruppen an. Zusätzlich das Durchschnittsalter, die mittlere stationäre Behandlungsdauer und die Zahl der männlichen und weiblichen Patienten.

N=Anzahl der Patienten

BD=Behandlungsdauer

m=männlich

w=weiblich

Das Alter ist in Jahren, die Behandlungsdauer in Tagen angegeben.

Tabelle 2

Gruppe	INHG-Na ($\bar{x}\pm 2s$)	Myambutol^R ($\bar{x}\pm 2s$)	Rifampicin ($\bar{x}\pm 2s$)
1	326,2±287,4	175,6±152,1	92,6±119,1
2	224 ±o	236,8±o	57,6±o
3	192 ± 78	1o9,5± 9	21 ±34
4	127,5± 93	98,5± 99	19 ±14
5	289 ±o	176,4±o	47,4±o
6	288,9±11o,2	173,3± 63,1	52,7±23,3
7	251,8±246,6	131 ±134,8	48,8±83,8
8	487,5±451	242,3±132,5	74 ±131,5
9	35o ±o	225,2±o	177 ±o
1o	26o ±179,8	166,7±235,8	53,3± 64,9
11	188,5± 16,5	138 ± 75,2	45,3± 35
12	253 ± 69,9	133,6± 77,5	69,3± 67,5
13	136,5±o	1o4 ±o	12,8±o
	281,4	162,6	65,8

Tabelle 2 zeigt die mittleren verabreichten Dosen bezogen auf die einzelnen Medikamente, deren Menge jeweils in Gramm angegeben ist.

Tabelle 3

Gruppe	H	F	HF	HA	HAF	-	kA
1	1	1	2	2	7	1	
2						1	
3			1		1		
4				1		1	
5						1	
6			1	3	1	2	
7	1			2	1	1	
8					1		1
9						1	
1o	1			2			
11				1		1	
12				2		1	
13							1
n=	3	1	4	13	11	1o	2
%=	6,8	2,3	9,1	29,5	25,o	22,7	4,6

Tabelle 3 unterrichtet über die Symptomatik Husten, Fieber, Auswurf und die Anzahl der beim Patientengut vorliegenden Kombinationen.
H=Husten F=Fieber A=Auswurf

Tabelle 4

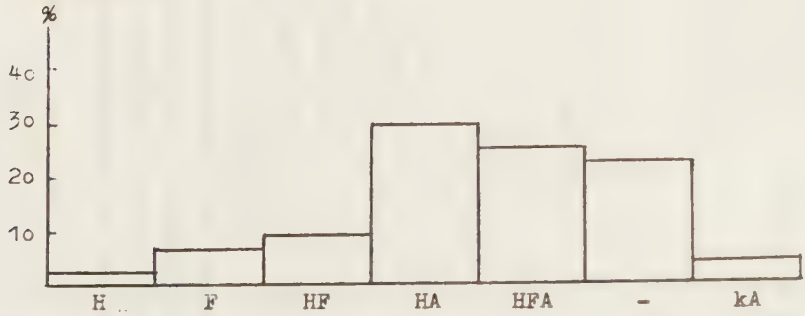


Tabelle 4 verdeutlicht die prozentuale Verteilung der Symptome bzw. ihrer Kombinationen

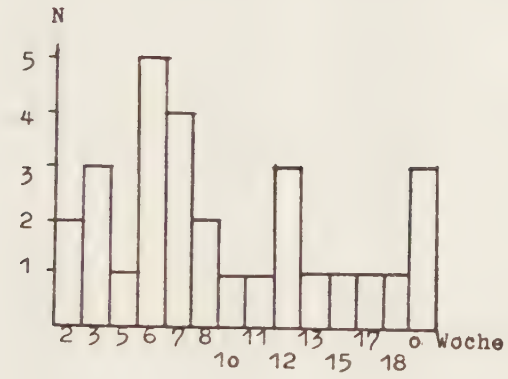
Tabelle 5

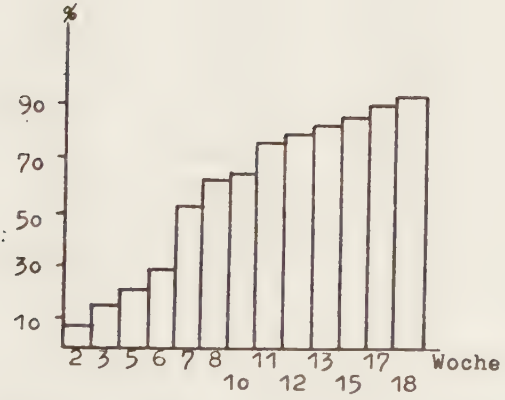
Grp	n	p	2	3	5	6	7	8	1o	11	12	13	15	17	18	o
1	3	11	1	2		2	2				1	1		1	1	
2	1															
3		2				1										1
4	2															
5		1									1					
6	1	6	1	1		1	1	1		1						
7	1	4				1		1	1							1
8	1	1											1			
9		1			1											
1o	1	2									1					1
11	2															
12	2	1					1									
13	1															
N=	15	29	2	3	1	5	4	2	1	1	3	1	1	1	1	3
%=	34	66	6,9	1o,4	3,4	17,3	13,9	6,9	3,4	3,4	1o,4	3,4	3,4	3,4	3,4	1o,4
% summiert			17,3	2o,7		38,o	51,9	58,8	62,2	65,6	76,o	79,4	82,8	86,2	89,6	1oo,o

Tabelle 5 zeigt die Sputumkonversion bezogen auf die einzelnen Gruppen und auf die Woche der stationären Behandlung, in der sie eintrat.

Grp= Gruppe n=negativ p=positiv 2,3... sind die Wochen, in der Konversion eintrat o=offen entlassen N=Summe der entsprechenden Spalte

Tabelle 6





Die Ergebnisse der Tabelle 5 werden in diesen beiden Schaubildern dargestellt. Das obere zeigt die Zahl der Sputumkonversionen in den einzelnen Wochen, das untere den prozentualen Anstieg von Woche zu Woche.

Tabelle 7

Gruppe	BKS 1 Std	BKS 2 Std	Leukozyten	Stabkernige
1	78,2±155,2	83,9±76,4	6,6±11,3	9,6±7,1
	12,2± 21,1	26,4±42,3	4,1± o,9	3,2±5,3
2	14 ±o	33 ±o	5,4±o	7 ±o
	6 ±o	17 ±o	4,7±o	3 ±o
3	39,5± o,5	59 ±22	9,9± o,1	5 ±2
	11 ±12	29,5±29	6,3± 1,6	2,5±1
4	32 ±25	4o,5±13	5,5± o,8	7 ±4
	32 ±48	53 ±76	5,7± o,4	4 ±2
5	9 ±o	16 ±o	6,2±o	4 ±o
	4 ±o	12 ±o	12 ±o	4,2±o
6	42 ±6o,4	67,3±73,6	6,8± 4,4	5,4±6,5
	16,4±29,9	36,1±45,6	4,7± 2,4	2,4±2,9
7	51 ±87	73,4±9o	6,5± 3,7	7 ±2
	34,2±43,2	45,4±78	5,2± 3,5	2,6±o,9
8	35 ±6o	58 ±84	8,8± o,5	7,5±3
	25 ±4o	54 ±7o	8,2± 1,4	8,5±7
9	19 ±o	49 ±o	9 ±o	6 ±o
	5 ±o	16 ±o	6,3±o	2 ±o
1o	26,7± 9,4	49,3±34,5	7,5± 1	3 ±3,2
	2o,3±33,9	33,3±44,7	5,3± 1,5	3 ±1,6
11	23,5±23	52,5±35	4,9± o,6	4 ±8
	46,5±33	77 ±56	4,9± 1,8	2,5±1
12	11,3±9,3	26,3±28,7	7,3± 4,2	2 ±o
	9 ±13,3	17,3±19,4	5 ± 2,3	2,7±3,4
13	34 ±o	74 ±o	5,2±o	15 ±o
	3o ±o	49 ±o	4 ±o	3 ±o

Tabelle 7 zeigt die Durchschnitte mit Streubreiten 2s der Laborwerte Blutkörperchensenkung in der 1. und 2. Stunde, sowie Leukozyten und Stabkernige Leukozyten.

Auf der nächsten Seite sind Lymphozyten, Albumine, γ- Globuline und die Gewichtzunahme während der stationären Behandlung dargestellt.

Die zwei untereinanderstehenden Werte bei jeder Gruppe bedeuten: Aufnahmewert der erste und Entlassungswert der zweite.

Tabelle 7

Gruppe	Lymphozyten	Albumine	γ-Globuline	Gewichtzunahme
1	21,3±11,8	52,5±16,5	19,4±8,8	5,9±5,9
	33,1±17,4	58,8±11,7	18,2±12	
2	29 ±o	61 ±o	16,2±o	-o,5±o
	3o ±o	62,6±o	16,3±o	
3	23,5± 3	57 ±1o	18,8±1,5	4,1±8,1
	23,5± 5	54,5± o,8	21,3±5,1	
4	39,5±11	59,5± 2,2	18,7±1,7	-1,3±7,4
	32,5± 7	55,1± 2,8	19,4±1,5	
5	25 ±o	48 ±o	32,5±o	12,5±o
	22 ±o	62,8±o	21,5±o	
6	22,4±19,2	53 ± 8,7	19,3±6,9	6,6±9
	32,7±1o,5	59,1± 9,6	17,7±6,4	
7	28,2±19,7	57,2± 6	16,4±4,9	4,5±5,2
	34,8±26,5	55,2±19,2	18 ±3,5	
8	23,5± 7	51,5±15	24,8±1o,4	6,8±1,8
	29,5±39	53 ± 6,8	23,2±1o	
9	19 ±o	47,1±o	23,8±o	1o,3±o
	37 ±o	61,2±o	16,4±o	
1o	24 ±17,7	54 ± 4,5	22 ±2	1,2±2,3
	29,3±11,4	64 ± 1,6	15,9±o,9	
11	18,5± 1	49,7± 9,4	22,3±3,8	2,2± 1,3
	25,5± 1	63,6±14,3	16,6±o,8	
12	27 ±25,1	57 ± 4,5	2o ±3,3	6,1±1o,6
	32,7± 3,9	64,7± 8,3	16 ±7,5	
13	23 ±o	52,5±o	27,8±o	3,8±o
	38 ±o	54,7±o	27,5±o	

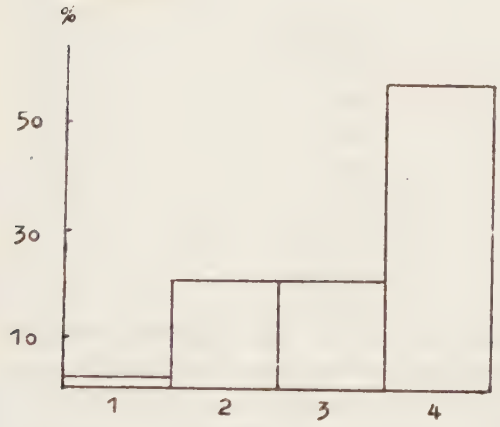
Tabelle 8

Gruppe	1	2	3	4	5	6	7	8	9	1o	11	12	13	N	%
Infiltrate															
einseitig	4	1	2			4	1			1		1	1	15	36,6
doppelseitig	1o			2	1	3	4	2	1	2	1			26	63,4
vermehrt							1							1	2,4
unverändert			1	1		2	2	1			1		1	9	23
mäßig verring.	3	1		1		1	1	1		1				9	23
gut zurückgeb.	1o		1		1	4	1		1	2		1		21	51,2
weitg. resorb.	1													1	2,4
Lappenschrumpf.	4			1	1	1	2	1	1	1				12	29,3
Bronchiektasen	5				1		2		1					9	22
Kavernen															
einseitig	12		2		1	7		2	1				1	26	92,8
doppelseitig	2													2	7,2
multikavernös	6												1	7	25,o
großkavernös	4													4	14,3
vergrößert						1								1	3,6
unverändert	1		1			1							1	4	14,3
verkleinert	8		1			4		2	1					16	57,1
geschlossen	5				1	1								7	25,o
Pleuraexsudat															
resorbiert												2		2	5o,o
Schwarte								1				1		2	5o,o
Röntgenergebnisse															
progredient							1							1	2,2
unverändert			1	1		2	2	1			1		1	9	2o,5
mäßig	3	1		1		1	1	1		1				9	2o,5
gut	11		1		1	4	1		1	2	1	3		25	56,8

Tabelle 8 stellt die einseitige oder doppelseitige Verteilung der Infiltrate bzw. der Kavernen dar und beschreibt gleichzei-

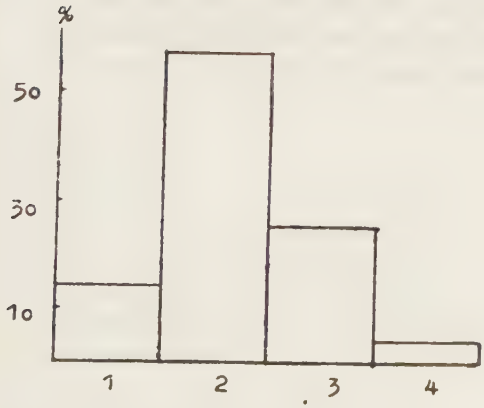
tig die Ergebnisse der stationären Behandlung bis zur Entlassung.
Tabelle 9 und 1o auf der folgenden Seite verdeutlichen noch einmal die prozentualen Anteile der Ergebnisse ob progredient, unverändert, mäßig oder gut.

Tabelle 9



1 = progredient
2 = unverändert
3 = mäßig
4 = gut

Tabelle 1o



1 = unverändert
2 = verkleinert
3 = geschlossen
4 = vergrößert

Tabelle 11

Gruppe	Heilstätten-behandlung	keine Heil-stättenbeh.	Länge ($\bar{x}$)	Wieder-holung	Länge ($\bar{x}$)
1	8	3	143	4	166
2	1		1o9		
3	1	1	112		
4		1			
5	1	1	1oo		
6	5	1	175		
7	2	2	13o		
8	1	1	35		
9	1	1	3o4		
1o	2	1	89		
11	1	1	141		
12	1	2	7o		
13		1			

In Tabelle 11 wird angegeben, wie oft in den einzelnen Gruppen eine Heilstättenbehandlung auf den stationären Aufenthalt im Auenbruggerhaus folgt, wie lange sie dauerte und wie oft es zu Wiederholungsheilverfahren kam. Dauer in Tagen.

Tabelle 12

2o x Ethambutol
14 x Rifampicin
12 x INH
7 x Streptomycin
7 x Neoteben
4 x Tebesium
3 x Rimactan
2 x Stellamycin
2 x CS
2 x Ogostal
1 x Aktebin
1 x PAS
1 x Protothenat

Tabelle 12 stellt dar, wie oft einzelne Medikamente bei der Behandlung in den Heilstätten benutzt worden sind.

Tabelle 13

Grp.	amb. Ch.Th.	keine Ch.Th.	Lg.($\bar{x}$) Monate	lg.als 2 Jahre	kz.als 2 Jahre	Sputum positiv	wieder stationär
1	1o	1	23	5	4		
2	1		24	1			
3	2		4o	2			1
4		1					
5	1		19	1			
6	6		27	4	2	1	
7	4		19	3	(1 P.verst.)	1(chron.+)	
8	2		9		1 (1 P.verst.)		
9	1		21	1			
1o	3		4o	2	1	1(chron.+)	
11	1	1	16		1		
12	3		23	2	1		
13	1		?				
N=	35	3	$\bar{x}$=24,6	21	1o	3	1
%=	92,1	7,9		67,7	22,3	7,9	2,6

Tabelle 13 zeigt, wie oft eine ambulante Nachbehandlung durchgeführt wurde und wie lange und wie oft insgesamt die Chemotherapie 2 Jahre und länger dauerte. Die 2 Patienten, die vor Ablauf von 2 Jahren starben, sind nicht in der Zahl der kürzer als 2 Jahre mit Chemotherapie behandelten Kranken erfaßt.
Grp-Gruppe amb-ambulant Ch.Th.-Chemotherapie Lg.-Länge lg.-länger kz.-kürzer

Tabelle 14

23 x INHG	25,5 Monate	In Tabelle 14 werden die
25 x Ethambutol	22,3 Monate	während der ambulanten Behand
18 x Rifampicin	12,5 Monate	lung verabreichten Medikament
2 x Neoteben	21 Monate	die Häufigkeit und die durch-
1 x Streptomycin	12 Monate	schnittliche Dauer der Verab-
9 x unbekannt		reichung in Monaten darge-

stellt. Dabei wurde Rifampicin 7 mal kürzer als 6 Monate und 11 mal 6 Monate und länger eingenommen.

Tabelle 15

Grp.	arbeits-fähig	nach Mt.($\bar{x}$)	nicht ar.fä.	Rent.	inval. and.Grd.	k.A.	gestorben Tbc	gestorben and.Grd.
1	3	19	2	2	1	3		
2	1	8						
3						2		
4				1				
5					1			
6	2	14	2		2			
7	1	15		1		1	1	
8	1	1o						1
9	1	2o						
1o	1	?		2				
11					1	1		
12					1	1		
13				1				
N=	12	$\bar{x}$=15,4	4	4	5	8	1	1
%=	31,6		1o,5	1o,5	13,2	21,1	2,6	2,6

In Tabelle 15 wird die Anzahl der wieder arbeitsfähigen bzw. berenteten und verstorbenen Patienten innerhalb der Zweijahresgrenzen beschrieben.

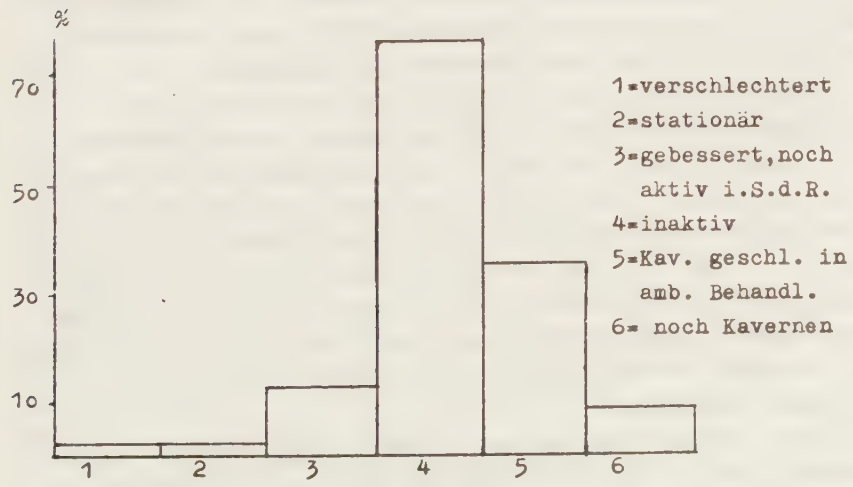
Grp.=Gruppe Mt.= Monate ar.fä.=arbeitsfähig Rent.=Rentner inval.and.Grd.= Invalide aus anderen Gründen k.A.=keine Angaben

Tabelle 16

Gruppe	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	N	%
k.A.								1						1	2,6
inaktiv	8	1	2	1	1	4	3	1	1	2	2	3	1	30	78,9
gebessert noch aktiv	3					2								5	13,3
stationär										1				1	2,6
verschlechtert						1								1	2,6
noch Kavernen			1			1							1	3	7,9
Kav.geschl.in amb. Behandl.	6		1			4		1	1					13	34,2

In Tabelle 16 wird das Ergebnis der Röntgenuntersuchung nach 2 Jahren aufgezeigt und gewertet, während in Tabelle 17 die prozentualen Anteile noch mal verdeutlicht werden.

Tabelle 17



Diskussion

In der Diskussion werden die Ergebnisse des stationären Aufenthalts zuerst in sich abgeschlossen behandelt und darauf aufbauend der weitere Verlauf bis zu zwei Jahren.
Zum Durchschnittsalter bezogen auf die einzelnen Gruppen geht aus Tabelle 1 hervor, daß die frischeren Tbc-formen ein geringeres Durchschnittsalter aufweisen. Insgesamt gesehen war der jüngste Patient 18 und der älteste 79 bei einem Mittelwert von 44,7 Jahren. Die Behandlungsdauer liegt in den meisten Fällen zwischen 8o und 16o Tagen, im Durchschnitt bei 139, wobei der kürzeste stationäre Aufenthalt 51, der längste 323 Tage dauerte.
Das Verhältnis von Frauen zu Männern beträgt beim vorliegenden Patientengut 12:32 also ungefähr 1:3.
Zur Tabelle 2, in der die mittleren Gesamtdosen der einzelnen Medikamente angegeben sind, ist zu bemerken, daß, da INHG-Natrium mit 2o mg/kg KG und Ethambutol mit 25 mg/kg KG verabreicht worden ist, Rifampicin dagegen nur mit 1o mg/kg KG, die Gesamtmenge auch entsprechend geringer ist. Andererseits wurde Rifampicin wegen Unverträglichkeit zum Teil abgesetzt, zum Teil später erst zur Therapie hinzugegeben.
Gleichzeitig wurde noch in 8 Fällen Ultralan gegeben.
In Tabelle 3 wird die Symptomatik Husten, Fieber, Auswurf und die Anzahl der bei dem Patientengut vorliegenden Kombinationen angegeben. Festzustellen ist dabei, daß die für Tuberkulose typische Symptomatik Husten-Fieber-Auswurf bei 25 % festzustellen war, ähnlich im Prozentsatz verlief die Tuberkulose ohne die genannten Symptome, nämlich bei 23 %. Husten und Auswurf lagen bei 3o % vor. Bei 66 % (29 Patienten) gelang der Nachweis von M.tuberculosis, während er bei 34 % (15 Patienten) ausblieb.
Wie aus Tabelle 5 hervorgeht, wurde Sputumkonversion in den ersten 6 Wochen bei 38 % erreicht, nach 12 Wochen waren es 76 %. Insgesamt wurde während der stationären Behandlung bei 89 % der Patienten, bei den anfangs M. tuberculosis nachge-

wiesen worden war, Sputumkonversion erreicht, beim letzten nach 18 Wochen.
3 Patienten wurden offen aus der stationären Behandlung entlassen. Nr 16 wurde nach 95 Tagen stationären Aufenthalts unter großen Bedenken aus familiären Gründen entlassen, da zu Hause gute Bedingungen für weitere Pflege vorhanden waren. Es wurde dann auch nach 24 Wochen ambulanter Behandlung Sputumkonversion erreicht. Als erschwerender Nebenbefund war bei dieser Patientin Diabetes mellitus gleichzeitig festgestellt worden.
Nr 30 war schon vor 4 Jahren stationär behandelt worden, schon damals war keine Konversion erreicht worden. Es handelt sich bei dem Patienten um eine reaktivierte produktiv-cirrhotische Lungentuberkulose bei destroyed lung links. Als Nebenbefund sind nephrotisches Syndrom, M. Recklinghausen und Herzinsuffizienz aufgeführt. Während des Verlaufs der Behandlung mußte vorübergehend wegen Verschlechterung des Allgemeinzustandes die gesamte Medikation abgesetzt werden. Es fiel eine starke Somnolenz und eine noch mehr als sonst ausgeprägte Appetitlosigkeit auf. Bei leichter Besserung des Allgemeinzustandes wurde röntgenologisch bis zur Entlassung keine Änderung erzielt. Einen Monat nach der Entlassung wurde der Patient als Notfall eingeliefert, wo er nach 2 Tagen an den Folgen einer produktiv-cirrhotischen Lungentuberkulose mit destroyed lung links, nephrotischem Syndrom und M. Rechlinghausen verstarb.

Bei Nr. 38 ergab das Röntgenbild Silikotbc III, bei destroyed lung rechts. Er war schon 1966 für ein halbes Jahr im Auenbruggerhaus gewesen, wo ebenfalls keine Sputumkonversion erreicht werden konnte. Wegen guter Pflegemöglichkeiten zu Hause wurde der Patient als chronisch offen entlassen.
Ein Patient wurde erst nach 11 Wochen offen, nach weiteren 6 Wochen wurde Konversion erzielt.
Bei der Analyse der Labordaten, Tabelle 7, fällt die Erhöhung der Blutkörperchensenkungsgeschwindigkeit bei allen Gruppen zu Beginn der Behandlung als deutliches Aktivitätszeichen

auf. Bei der Entlassung haben sich die Werte entweder normalisiert (Gruppe 2, 5, 9, 12), oder waren deutlich rückgängig. Am deutlichsten fällt das bei der Gruppe 1 auf, die die höchste BKS zu Beginn aufwies und den stärksten Rückgang verzeichnet. Umgekehrt ist es bei Gruppe 11, wo eine Erhöhung der BKS festzustellen ist, was sich aber bei den beiden durch diese Gruppe repräsentierten Patienten auf die Nebenbefunde zurückführen läßt. Welche Gründe pathologische Werte bei den einzelnen Patienten haben und in welchem Zusammenhang sie mit den Nebenbefunden stehen, ist der Kasuistik zu entnehmen. Wenn man zur Auswertung der Leukozytenzahlen eine Mischinfektion bei einer Erhöhung auf über 8ooo/mm^3 annimmt, so ergibt sich folgende Verteilung:(In Klammern die Normalisierungen)

Gruppe	Leukoz. über 8ooo/mm^3	stabkernige L. über 6 %	Lymphozyten unter 2o %
1	3(3)	6(5)	6(5)
2		1(1)	
3	2(2)		
4		1(1)	
5			
6	1(1)	1(1)	
7	1(1)	3(3)	2(1)
8	2(1)	1(1)	
9	1(1)		1(1)
1o	1(1)		1(1)
11		1(1)	2(2)
12	1(1)		1(1)
13		1(1)	
gesamt	12(11)	15(14)	13(11)

12 mal trat eine Erhöhung der Leukozyten auf, wovon 9 auf cavernöse Formen der Tuberkulose entfielen. Dieses Ergebnis weist auf eine Häufung von Mischinfektionen bei cavernösen Tuberkulosen hin. Nur in einem Falle, bei Nr 34 kam es zu

keiner Normalisierung der Leukozytenwerte.
Die Erhöhung der Stabkernigen auf über 6 % ging mit einer relativen Lymphopenie unter 2o % weitgehend konform. Linksverschiebung trat in 15 Fällen auf und bildete sich außer bei 1 Patienten bis zum Ende der Behandlung zurück, ein ähnliches Ergebnis wie bei der Lymphopenie, wo sich der Befund bei 11 von 13 Kranken normalisierte. Das macht deutlich, daß in der Normalisierung von Stabkernigen und Lymphozyten der Verlauf der Tuberkulose seine Entsprechung findet. Hinzuweisen ist noch darauf, daß eine Linksverschiebung bei den exsudativen und reaktivierten Formen deutlich ausgeprägter ist als bei den produktiven.
Die Albumine sind außer bei dem einen Patienten von Gruppe 2 durchweg erniedrigt. Hier setzte, ebenso wie bei den γ-Globulinen, wenn auch lange nicht in allen Fällen eine Normalisierung, so doch meistens eine Tendenz dorthin ein.
Gleichzeitig ist die Gewichtszunahme als allgemeines Zeichen der Besserung in fast allen Fällen vorhanden.
Das röntgenologische Verhalten der Infiltrate und Kavernen ist in den Tabellen 8, 9 und 1o dargestellt.
Dabei waren bei 15 Patienten (36,6 %) die Infiltrationen einseitig, bei 26 (63,4 %) doppelseitig, bei 7 (25 %) multikavernös und bei 4 (14,3 %) großkavernös. Hier bei den cavernösen Formen der Tuberkulose sind 26 (92,8 %) einseitig kavernös, 2 (7,2 %) doppelseitig. Insgesamt liegen bei 68,3 % der 41 Patienten, bei denen Lungeninfiltrationen nachzuweisen sind, kavernöse Formen vor. Bei 3 Patienten sind nur eine Lymphknotentuberkulose bzw. ein Pleuraerguß vorhanden, ohne daß Lungeninfiltrationen festzustellen waren, so daß sie nicht durch die Feststellung der Behandlungsergebnisse bei Infiltrationen und Kavernen erfaßt sind. Für das Therapieergebnis waren alle Patienten auswertbar, da bei keinem die Medikation auf Grund von Nebenwirkungen oder Resistenzentwicklung geändert werden mußte. Bei der Entlassung waren:

1/41 (2,4 %) mit progredientem Befund
9/41 (22 %) mit unverändertem Befund
9/41 (22 %) mit mäßig regredientem Befund
21/41 (51,2 %) mit gut zurückgebildeten Infiltraten
1/41 (2,4 %) mit weitgehender Resorption der Infiltrate

Eine Kavernisierung trat nicht ein.
Faßt man die regredienten Befunde zusammen, so ergibt sich 75,6 % (31/41).

Der Patient Nr 3o mit dem progredienten Befund ist oben schon erwähnt. Er wies eine offene reaktivierte produktiv-cirrhotische Lungentuberkulose mit destroyed lung links auf und verstarb einen Monat nach der Entlassung, nachdem er als Notfall eingeliefert worden war.
Weiterhin ist zu erwähnen, daß Nr 19 mit einer alten produktiven Lungentuberkulose behandelt wurde, weil bei ihm ein Stimmband-Ca Stadium I bestrahlt wurde und so eine Reaktivierung des Prozesses verhindert werden sollte, was auch gelang. Der Patient taucht in der Gruppe der Infiltrate mit unverändertem Befund auf. Ebenso Nr 39, bei dem während der Behandlung ein Lungen-Ca festgestellt wurde, das inoperabel war und der aus diesen Gründen auf eigenen Wunsch frühzeitig entlassen wurde.
Bei den 28 kavernösen Patienten kam es zu folgenden Ergebnissen bis zur Beendigung der stationären Behandlung:

1/28 (3,6 %) mit Kavernenvergrößerung
4/28 (14,3 %) mit stationärem Verhalten der Kavernen
16/28 (57,1 %) mit Verkleinerung der Kavernen
7/28 (25,o %) mit Kavernenschluß

Dies ergibt bei 82,1 % (23/28 Patienten) eine Besserung des Kavernenbefundes. 21 Patienten wiesen bei der Entlassung noch Restkavernen auf.
Faßt man die Röntgenergebnisse zusammen, also auch die der Patienten ohne Lungeninfiltrationen, so ergibt das folgende Aufstellung:

1/44 (2,3 %) mit progredientem Verlauf
9/44 (2o,4 %) mit unverändertem Befund
9/44 (2o,4 %) mit mäßiger Befundbesserung
25/44 (56,9 %) mit guter Befundbesserung

Also 77,3 % mit einer Besserung des Befundes.
Die Nebenwirkungen waren gering.
Bei 3 Patienten kam es zu Magenunverträglichkeiten, wobei nur bei einem, Nr 15, die Medikation eine zeitlang abgesetzt werden mußte. Bei der gleichen Patientin trat zusätzlich Ohrensausen auf. Bei Nr 3o mußte aufgrund von Appetitlosigkeit, Somnolenz und Ödemen die gesamte Medikation für 3 Wochen abgesetzt werden. Ein geringer Transaminasenanstieg, der jeweils auf Rifampicin zurückzuführen war, trat bei 2 Patienten (Nr 37 und 44) auf. Im ersten Fall normalisierte sich der Befund unter Thioctacidgabe, im zweiten von selbst. Dieser Patient hatte schon vor der Behandlung einen Leberschaden. Rifampicin brauchte bei beiden nicht abgesetzt zu werden.
Geändert wurde die Medikation während der stationären Behandlung wie schon oben erwähnt wurde, bei keinem Patienten, ein vorübergehendes Absetzen mußte zweimal vorgenommen werden.
Keiner der Patienten ist während des stationären Aufenthalts gestorben.
Die therapieerschwerenden Befunde dokumentiert die Tabelle 11. Nur um die wesentlichsten anzuführen, sollen genannt werden: Lungenemphysem 5 mal, Bronchitis 4 mal, generalisierte Arteriosklerose 3 mal, Diabetes mellitus 7 mal, Leberschaden 3 mal. Wie vorhersehbar, betrafen sie insbesondere die Patienten in höherem Alter und erschwerten somit besonders die Therapie dieser postprimären Tuberkuloseformen bei anderweitigen Lungenerkrankungen (Emphysem usw.).

Zur Auswertung der Zweijahresergebnisse muß folgendes vorhergeschickt werden. Von 44 Patienten sind 6 nach der Entlassung aus stationärer Behandlung nicht weiter zu verfolgen gewesen.

Zwei, weil sie keinen festen Wohnsitz hatten und sich der weiteren Kontrolle durch Unauffindbarkeit entzogen. 4 Patienten waren bei den Gesundheitsämtern, an die der Krankenbericht geschickt worden war, nicht bekannt. Nähere Gründe konnten nicht angegeben werden. Als eine Möglichkeit wurde die Heirat von Patientinnen angegeben, die damit ihren Namen aufgäben und deren Akte auf den entsprechenden neuen Namen umgeändert würde. Eine Karteikarte mit dem alten oder ein Hinweis auf den neuen Namen wäre in solch einem Falle nicht vorhanden.
Es konnten also für die Zweijahresergebnisse 38 Patienten ausgewertet werden.
Eine weitere Schwierigkeit war, daß manche Gesundheitsämter sich aus rechtlichen Gründen außerstande sahen, Einsicht in die Akten zu gewähren. Das Optimale, wozu sie sich bereit fanden, war, einige schriftliche Fragen zu beantworten, was entsprechend ungenau und wenig spezifiziert ausfiel.

Nach der Entlassung unterzogen sich 24 von 38 (63,2 %) einer Heilstättenbehandlung (siehe Tabelle 11). Bei den Patienten, wo ein Heilverfahren angebracht war, es aber trotzdem nicht durchgeführt wurde, lag fast immer die ausdrückliche Weigerung des Patienten, meist aus familiären Gründen vor. Einmal konnte kein Träger für die Kosten ausfindig gemacht werden.

Die Dauer des Kuraufenthaltes lag normalerweise zwischen 8o und 18o Tagen, wobei nach den Berichten der Heilstätten immer ein weiterer, mehr oder weniger ausgeprägter röntgenologischer Rückgang zu beobachten war. In mehreren Fällen kam es zum Kavernenschluß der nach der Behandlung im Auenbruggerhaus noch vorhandenen Restkavernen, bzw. die Kavernen waren nicht mehr mit Sicherheit nachzuweisen.
Behandelt wurde mit einer bunten Vielfalt von Medikamenten. An der Spitze liegen allerdings der Reihenfolge nach aufgeführt Ethambutol 2o mal, Rifampicin 14 mal, INH 12 mal. Danach kommt dann Streptomycin und Neoteben mit jeweils nur 7 mal (weitere Reihenfolge siehe Tabelle 12).

Bei 3 Patienten kam es zu Wiederholungsheilverfahren (Nr 1, 6, 9). Davon bei einem Patienten, Nr 9, zweimal. Hier kam es außerhalb der Zweijahresgrenze zu einem Rückfall, das Sputum wurde erneut positiv und der Patient wurde zum dritten mal in eine Heilstätte eingewiesen, wo Sputumkonversion erreicht wurde. Eine Lungenoperation ist vorgesehen.
Eine ambulante Nachbehandlung auf den stationären Aufenthalt erfolgte in 35 von 38 Fällen, das sind 92,1 %. Hier ist wieder auf den Patienten hinzuweisen, der zur Verhinderung der Reaktivierung alter Herde wegen Stimmband-Ca-Bestrahlung behandelt wurde, und wo eine nachfolgende Chemotherapie nicht angebracht war.
Bei 21 Patienten (67,7 %) wurde eine Chemotherapie 2 Jahre und länger durchgeführt, bei 1o Patienten (22,3 %) weniger als 2 Jahre. Zweimal sind keine Angaben über die Länge der Chemotherapie gemacht worden, 2 Kranke starben schon vor Ablauf der Zweijahresfrist.
Nebenwirkungen, die zum Abbruch der ambulanten Therapie führten, traten bei Nr. 25 auf. Hier kam es nach 13 Monaten zu Magenunverträglichkeiten, alle Medikamente wurden abgesetzt. Bei Nr 44 zeigte sich nach 3 Monaten eine INH-Neuritis, nur Rifampicin wurde weiter verabreicht.
Die Medikamente sind hier nicht so bunt gestreut, wie bei der Medikation in den Heilstätten. Im wesentlichen beschränkte man sich auf Ethambutol, 25 mal, INH, 23 mal und Rifampicin 18 mal (siehe Tabelle 14).
Da Nr 21 keinerlei Medikamente nach der Entlassung aus dem Auenbruggerhaus einnahm, wurde das Sputum nach 4 Monaten erneut positiv. Danach wurde eine Chemotherapie über 4 Jahre durchgeführt. Es stellte sich bald Sputumkonversion ein, die auch erhalten blieb. Nr 3o wurde, wie oben berichtet, als chronisch offen entlassen und starb einen Monat später an den Folgen einer Lungentuberkulose. Nr 38 blieb während der gesamten Nachbehandlung offen.
Bei ihm liegt ein sehr schwerer Lungenbefund mit destroyed

lung vor. Auch durch die stationäre Behandlung konnte keine Besserung erreicht werden.
Eine Patientin, Nr 16, mußte nach 19 Monaten erneut wegen Kavernenvergrößerung und Streuung stationär im Auenbruggerhaus aufgenommen werden. Die Patientin hatte gegen ausdrücklichen ärztlichen Rat die Behandlung aus familiären Gründen abgebrochen.
Drei Patienten wurden wieder oder blieben also offen, eine Patientin mußte wieder stationär aufgenommen werden.
Der Zeitpunkt der Arbeitsfähigkeit war oft schwer zu ermitteln, da nur selten in den Anlagen Angaben zu finden waren (Tabelle 15). Insofern ist auch die relativ hohe Zahl von 8 Patienten (21,1 %) zu erklären, wo keine Aussage gemacht werden kann. Innerhalb der Zweijahresgrenze arbeitsfähig wurden 12 Kranke (31,6 %), noch nicht arbeitsfähig während dieser Zeit waren 4 (1o,5 %). Rentner und invalide aus anderen Gründen waren 7 (18,4 %) bzw. 5 (13,2 %). Zwei Patienten sind in dieser Zeit verstorben, davon einer (2,6 %) an den Folgen einer Lungentuberkulose.
Die Röntgenergebnisse nach zwei Jahren brachten gute Erfolge. 3o Patienten (78,9 %) waren inaktiv, 5 mal hatte sich der Befund gebessert, die Tuberkulose war aber im Sinne der Rückbildung noch aktiv. Stationär, verschlechtert und ohne Angaben waren die Röntgenergebnisse bei jeweils einem Kranken (2,6 %). Kavernen waren in drei Fällen nach zwei Jahren noch nachzuweisen. (7,9 %) Demgegenüber schlossen sich Restkavernen, die nach der stationären Behandlung noch vorhanden waren, 13 mal (34,2 %).
Die Patienten mit einer Verschlechterung (Nr 3o) und einem stationären Befund (Nr 38) sind oben schon beschrieben.
Die Laborwerte zwei Jahre nach stationärer Behandlung konnten vielfach nicht festgestellt werden, da sie nicht erhoben wurden. Wegen der großen Lücken konnte eine tabellarische Zusammenfassung hier nicht als sinnvoll erscheinen. Soweit die Werte vorhanden sind, sind sie aus der Kasuistik zu entnehmen.

Vergleich der Ergebnisse mit der Literatur

Bereits mehrfach wurde darauf hingewiesen, wie problematisch ein Vergleich mit der Literatur ist, da kaum Berichte über intravenöse INH-Na Gaben und Einteilung der Tuberkulosen nach Qualitätsdiagnosen vorliegen und ebensowenig über Zweijahresergebnisse berichtet wird, wie dies hier versucht wurde.

Die schon oben beschriebenen Ergebnisse in der Literatur sollen hier nicht noch einmal wiederholt werden. Bei einem Vergleich muß jedoch hervorgehoben werden, daß bei dem hier untersuchten Krankenkollektiv zwei Patienten, die bei der Entlassung noch offen waren, diesen Befund schon Jahre vor dieser hier untersuchten stationären Behandlung aufwiesen und die dritte noch offene Patientin gegen ärztlichen Rat die Klinik verließ, so wird das Ergebnis der hier untersuchten Medikation in ein richtiges Licht gerückt. Unterstützt wird dies noch dadurch, daß die Patientin, die erneut stationär aufgenommen werden mußte, die gleiche war, die gegen ausdrücklichen Rat die Behandlung früher abbrach und der Patient, der nach 3 Monaten wieder offen wurde, keine Chemotherapie durchgeführt hatte, nachdem diese aber erneut eingesetzt wurde, sofort wieder eine Negativierung eintrat und blieb. Es ist aus den Arbeiten anderer Autoren nicht genau zu ersehen, ob sie solche Fälle ebenfalls in ihre Statistik aufgenommen haben, oder sie ausgeklammert wurden.
URBANCIK (1o8) und LESTON (1o6) erreichen zwar nach jeweils 3 Monaten 1oo % Sputumkonversion, also einen Monat früher als in der vorliegenden Arbeit, läßt man die oben beschriebenen chronisch offenen Fälle unberücksichtigt. Sie haben aber beide ausschließlich initiale Tuberkulosen erfaßt. Das gleiche gilt für den Bericht der britischen Thorax- und Tuberkulosegesellschaft (113). FREERKSEN (1o2) berichtet über annähernd gleiche Ergebnisse, sowohl was den Zeitpunkt als auch den prozentualen Anteil der erreichten Sputumkonversionen betrifft.

Die übrigen Autoren erzielen entweder langsamer entsprechende Konversionsraten wie ZIERSKI (1o7), KONNO (112) oder FRECUR (111) oder sie bleiben in der Anzahl der Fälle, wo Sputumkonversion erreicht werden konnte, unter den hier beschriebenen Ergebnissen wie KESZTELE (1o3) und LUKINOVICH (1o4).
Alle Autoren verabreichten INH oral.
Deutliche bessere Erfolge wurden in der Arbeit über Frühergebnisse von STRUPP (11o) beschrieben, wobei hier allerdings neben Ethambutol und Rifampicin INHG-Na 6,o g i. v. verabreicht wurde.
Die Nebenwirkungen wurden in Übereinstimmung mit unseren Erfahrungen fast immer als gering bezeichnet.
Die Ergebnisse nach zwei Jahren ließen sich praktisch in keinem Fall wirklich miteinander vergleichen. Nicht nur, weil nicht die gleiche Medikation benutzt wurde, sondern auch weil die Art und Weise des Kuraufenthaltes, die Dauer und Medikamente während der ambulanten Behandlung und vor allem auch die Konsequenz, mit der sie durchgeführt wurde, sich erheblich unterschieden.
Am ehesten war dies noch mit dem Bericht von SIGHART (1o8) möglich.
Diese Ergebnisse sind eminent schlechter als die in der vorliegenden Arbeit, wobei allerdings nochmal darauf hinzuweisen ist, daß nur offene Patienten erfaßt sind, eine Vielzahl von Medikamenten verabreicht wurde und auch die irregulären Entlassungen mit in die Statistik aufgenommen wurden.

Schlußfolgerungen

44 Patienten wurden mit INHG-Na 3,o g i. V., Ethambutol und Rifampicin stationär behandelt.
Bei keinem Patienten mußte wegen Nebenwirkungen, die 6 mal auftraten, die Medikation geändert werden, nur 2 mal wurde sie für kurze Zeit unterbrochen.
Resistenzentwicklungen traten nicht auf.
Röntgenologische Besserung wurde bei 36/44 (77,3%) festgestellt.
Sputumkonversion konnte drei mal nicht erreicht werden, worunter zwei jahrelange Chroniker und ein frühzeitiges Verlassen der Klinik fiel.
Eine Heilstättenbehandlung wurde in 24 von 38 Fällen (63,2%) durchgeführt, wobei die Medikation sehr uneinheitlich war.
Insgesamt dauerte die Chemotherapie bei 67,7 % länger und bei 22,3 % kürzer als zwei Jahre.
Dabei war die Tuberkulose nach zwei Jahren inaktiv bei 3o/38 (78,9 %), sie besserte sich bei 5/38 (13,3 %), war aber noch aktiv, bei jeweils einem Patienten (2,6 %) war sie stationär oder es verschlechterte sich der Befund.
Gearbeitet haben nach 2 Jahren 12/38 (31,6 %), nicht gearbeitet haben 4/38 (1o,5 %), 7/38 (18,4 %) waren Rentner, 5/38 (13,2 %) invalide aus anderen Gründen.
Zwei sind gestorben, davon einer an den Folgen einer Lungentuberkulose.
Die Konsequenz, die sich aus dieser retrospektiven Studie ergibt, ist bei der offensichtlich fehlenden Zusammenarbeit der niedergelassenen Lungenfachärzte mit der Klinik die, daß derartige Studien nur prospektiv und unter ständiger Klinikontrolle durchgeführt werden können, um entsprechende gesicherte Aussagen über die bestmöglichste Therapie zu erhalten. Das Fehlen einer zentralen Tuberkulosefürsorge - wie in Hessen - macht sich auch für den individuellen Heilverlauf als Störfaktor bemerkbar.

Literaturangaben

1 Longua-Information Nr. 1, Zur Tuberkulosesituation heute, Herausgegeben von der Firma Hormonchemie München
2 Passedouet, H., Fusey, P., Rouisos, M.:
Rev. Tbc Paris, 17 (1953) S. 784
3 Sah, P.P.T.:
J. Amer. chem. Soc., 75 (1953) S. 2512
4 Schwabe H. K.:
Vortrag Dtsch. Tagung für Tbc und Lungenkrankheiten 14. - 17. 1o. 197o Berlin
5 Schmiedel A.:
Weitere Untersuchungen über das Wesen und die klinische Bedeutung der hochgradigen Isoniacidinaktivierung im Körper
Beitr. Klin. Tbc 122, S. 232 (196o)
6 Bartmann K., Freise G.:
Mikrobiologisch bestimmte INH-Konzentration im Gewebe von Tier und Mensch
Beitr. Klin. Tbc 127, S. 546-56o (1963)
7 Bartmann K., Massmann W.:
Blutspiegel des INH bei Erwachsenen und Kindern
Beitr. Klin. Tbc 122, S. 239 - 25o (196o)
8 Bourgeois P., Dubois-Verliere Th. et al.:
Rev. Tuberc. Paris 24, S. 5o3 - 515 (196o)
9 Vivien J. N., Thibier R. , Lepeuple A.:
Recent studies on Isoniazid
Adv. Tuberc. Res. (Basel) 18, S. 148 - 23o (1972)
1o Colwell Ch. A., Hess A. R., Woods C. J., Autels E. J.:
J. Lab. clin. Med. 46 (1955) S. 597 - 6o7
11 Iwainsky H., Siegel D.:
Tbc-Arzt 13 (1959) S. 116
12 Südhoff H., Kröger E., Kellner H.:
Dtsch. med. Wsch. 82 S. 722 - 733 (196o)
13 Demoen P., Janssen P., von de Keere B., Zivkovic D.:
Arch. int. pharmacodyn. 98 (1954) S. 427 - 436

14 Youett J., Tham S. H.:
Radioctive content of Mykobacterium tuberculosis after exposure to C_{14}- isoniazid
Amer. Rev. resp. Dis. 1oo S. 77 - 78 (1969
15 Takashina J.:
Studies on action medianism of antitubercle bacille
Jap. J. Tbc 4 S. 133 - 144 (1956)
16 Krüger-Thiemer E.:
Isoniktoninsäurehypothese der antituberkulösen Isoniacid-wirkung
Naturwissenschaften 4 S. 425 (1957)
17 Brouet G., Halpern B.N., Marcke J., Mallet J.:
La Presse Medical 61 S. 863 - 865 (1953)
18 Zini F.:
G. Med. Tisiol. S. 585 - 6o2 (1955)
19 Sah P.P.T., Peoples S.A.:
J. Amer. pharm. Ass. sci. Ed. 43 S. 513 (1954)
2o Kobayashi K.:
Kekkaku Tuberculosis 31 S. 283 (1956)
21 Freerksen E., Rosenfeld M., Matsumia T.:
Isoniazid-Wirkung trotz Isoniazid-Resistenz
Prax. Pneum. 23 S. 451 (19o9)
22 Fraser R., Fischer D. A., Moulding Th., Lester W.:
(Denver, Color.) Kongr. Veterans Administration 2o. - 22. 1. 1969 Cleveland
23 Schwabe H. K.:
Optimale INH-Therapie der Tbc
Münchner Med. Wsch. 21 1972 S. 1o22-1o29
24 Brown C., Gompertz J.L., Gourly I., Roberts E.G.:
Stanford med. Bull. S. 188 (1953)
25 Halpern B. N.:
C. R. soc. Biol. 147 S. 397 - 4oo (1953)
26 Sighart P., Opl G.:
Verbesserte Tbc-Therapie durch ein verträgliches INH-Derivat (INHG) Wien. Klin. Wsch. 81 S. 84o-841 (1969)

27 Brouet G., Halpern B. N. Marche J., Mallet J., Chretien J.: Rev. Tbc (Paris) 17 S. 789 (1953)
28 Meyer-Rohn J., Schmidt P.:
Experimentelle und klinische Erfahrungen mit Gluronazid
Hautarzt 3 S. 1o5-11o (1971)
29 Crofton J.:
Beitrag der Chemotherapie zur Uberwindung der Tuberkulose als Volkskrankheit
Dtsch. med. J. 22 S. 1-6 (1971)
3o Orlowski E. H.:
Standardtherapie der Tuberkulose
Dtsch. med. J. 22 S. 17 (1971)
31 Müller W.:
Zur Therapie chronischer Lungentuberkulose
Fortschr. Med. 89 S. 1143-1147 (1971)
32 Radenbach K. L.:
Moderne Therapie der Lungentuberkulose
Ärztl. Fortb. 6 S. 386 - 396 (197o)
33 Schütz J.:
Gegenwärtiger Stand der Tbc-Therapie
Ärztl. Praxis 23 S. 2179-2186 (1971)
34 US-Public Health Service:
Ethambutol in Retreatment of pulmonary tuberculosis
Amer. Rev. Resp. Dis. 98 S. 825-836 (1968)
35 Furesz S., Arioli V., Pallanzu R.:
Antimicrobial properties of new derivatives of rifamycin SV
Antimicr. Ag. Chem. S. 77o (1965)
36 Maggi R., Pallanza R., Sensi P.:
New derivatives of rifamycin SV
Antimicrob. Ag. Chem. S. 765 (1965)
37 Dettli L., Spring P.:
Factors influencing drug elimination in man
I1 Farmaco Ed. Sc. 23 S. 795-812 (1968)
38 Dettli L., Spring P.:
Arzneimitteldosierung und Kumulation

5 th Internat. Congr. Chemother. Wien 26. 6. - 1.7.1967

39 Deberle H., Meyer-Brunot H. G., Schmid K.:
Pharmacokonetik and metabolic studies with labeled rifamycin antibiotics
Antimicrobial Agents and Chemotherapy 1966, Ann Arbor, Mich. S. 365-370

40 Keberle H., Krüger-Thiemer E., Sackmann W., Schmid K., Seydel J.:
Pharmakokinetische Untersuchungen an Rifampicin
5 th Intern. Congr. Chemother. Wien 26. 6. - 1. 7. 1967 1/2, S. 763, 769

41 Meyer-Brunot H. G., Schmid K., Keberle H.:
Stoffwechsel und Pharmakokinetik von Rifampicin bei Tier und Mensch
5 th Internat. Congr. Chemother. Wien 26.6.-1.7.1967, 2 S. 763-769

42 Schoene B., Fleischmann R. A., Remmer H.:
The cytochrome P-450 content and the activities of various microsomal enzymes in human liver
Vortrag 13. Meeting der Europ. Gesell. f. Arzneimitteltoxikologie Berlin 6. - 9. 6. 1971

43 Hartmann G., Homickel K. C., Knüsel F., Nüsch J.:
The specific inhibition of the DNA-direkted synthesis by Rifampicin
Bioch. biophys. Act. (Amts.) 145 S. 843-844 (1967)

44 Babinet C., Condamine H.:
Mutants resistantas la rifampicine, modefies dans leur DNA-RNA polymerase
Presse med. 76 S. 1838 (1968)

45 Promageot H. P. M., Zinder N. D.:
Growth of bacteriophage f 3 in E coli treated with rifampicin
Proc. nat. Acad. Sci 61 S. 184-191 (1968)

46 Lancini G. C., Sarbori G.:
Rifamycins L X I: In vivo inhibition of RNA synthesis by rifamycins Experientia 24 S. 1105-1106 (1968)

47 Wehrli W.:
Action of rifamycins on RNA polymerase
Biochem. biophys. Acta 157 S. 215-217 (1968)
48 Felgenhauer F., Kagler F.:
Tierexperimentelle Untersuchungen mit Rifampicin zur Frage der Beeinflussung des Vestibularsystems und der Verweildauer in der Perilymphe des Innenohrs
Vortrag Intern. Symposium, Vorstel 7. - 8. 5. 1968
49 Freerksen E., Rosenfeld M., Orlowski E.H.:
Isoniazid und Rifampicin und Myambutol eine neue Standardkombination für medikamentöse Behandlung der Tuberkulose
Beitr. Klin. u. Erforsch. der Tuberkulose und Lungenkr.
141 S. 273 - 296 (197o)
5o Ziebart-Schroth A.:
Zur Lebertoxizitaet der Rifamycine bei der Behandlung Tuberkulöser
Wien Klin. Wochenschr. 85 692-5/19 Okt. 73
51 Scheuer PJ.:Summerfield Ja: Lal S:Sherlock S:
Rifampicin Hepatitis. A Clincial and Histological Study.
Lancet, 1 421-5/16 Mar 74/
52 Entz A: Kozma D: Vincze E: Bal'Azs M: V'Amos K:
Leberschädigung bei mit Rifampicin behandelten Patienten
Pneumonologie, 151 41 - 54/Sep 74
53 Austerhoff A: Kindler U: Knop P: Knieriem HJ:
Lebertoxizität einer Rifampicin-Kombinationstherapie
Deutsch. Med. Wochenschr. 99 1182 P/31 May 74
54 Austerhoff A: Knop P: Brennecke FG: Kindler U: Scholten T:
Knieriem HJ:
Zur Frage der Lebertoxizität von Rifampicin
Med. Welt, 24 695-6/27 Apr. 73
55 Unhotz K.:
Moderne Chemotherapie der Tuberkulose
Müch. Med. Wschr. 112 S. 1oo3 - 1o11 (197o)
56 Jungbluth H.:
Zur Therapie der Tuberkulose
Dtsch. Ärzteblatt 1 S. 26 - 28 (1972)

57 Lukincvich N.:
Erfahrungsbericht mit Rifampicin
Pneum. Suppl. S. 87 - 88 (197o)
58 Riska N.:
Rifampicin bei der Behandlung der Tuberkulose
Pneum. Suppl. S. 89-91 (197o)
59 Tousek J.:
Erfolgreiche Behandlung resistenter Tuberkulose-Fälle mit Rifampicin
Act. pneum. belg. 6o S. 478-481 (1969)
6o Radenbach K.L., Rudolfph H.:
Rifampicin in der Routinebehandlung der Tuberkulose
Zuschr. ärztl. Fortb. Beil. Berlin. Ärzteb. 59 (197o)Nr.18
61 Kesztele V., Niederkofler J.:
Ergebnisse der Initialbehandlung der Tuberkulose mit Ethambutol, INH, Rifampicin
Wien. Med Wschr. 12o S. 473-475 (197o)
62 Snephard R.G. et al.
Exc. Med. Intern. Congr. Ser. 41 S. 98 (1961)
63 Snephard R.G., Wilkinson R.G.:
J. Med. Pharm. Chem. 5 S. 823 (1962)
64 Thomas J. P. et al.
Amer. Rev. Resp. 83 S. 891 (1961)
65 Wilkinson R. G. et al.
J. Med. Pharm. Chem. 5 S. 835 (1962)
66 Place V. A., Thomas J. P.:
Amer. Rev. Resp. Dis 87 S. 9o1 (1963)
67 Place V. A. et al.
Ann. N.Y. Acad. Sci. 135 S. 775 (1966)
68 Peets E. A., Buyske D. A.:
Biochem Pharmacol. 13 S. 14o3 (1964)
69 Peets E. A. et al.
Amer. Rev Resp. Dis. 91 S. 51 (1965)
7o Buyske D. A., Sterling W., Peets E.:
Ann. N. Y. Acad Sci 135 S. 711 (1966)

71 Bruckschen E. G.:
Monographie Myambutol 1967
72 Forbes M., Kuck N. A., Peets E. A.:
J. Bact. 89 S. 1299 (1965)
73 Forbes M., Peets E. A., Kuck N. A.:
Ann. N. Y. Acad. Sci. 135 S. 726 (1966)
74 Gale R. G., Mc Lain H. H.:
J. Bact. 86 S. 749 (1963)
75 Cohen S. S., Lichtenstein J.:
J. Biol. Chem 235 S. 2112 (196o)
76 Schütz I., Radenbach K. L., Bartmann K.:
13. Kongr. Süddtsch. Ges. Tuberk. u. Lungenk. Heilbronn
Mai 1967
77 Cabell R.,
Resistenzprobleme bei der Behandlung der Tuberkulose insbesondere mit Ethambutol
Fortschr. d. Med 34 S. 1385-1388 (197o)
78 Radenbach K. L.:
Persönl. Mittl.
79 Diermeier H. F. et al.:
Ann. N. Y. Acad Sci. 135 S. 732 (1966)
8o Thomas J. P. et al.
Amer. Rev. Resp. 83 S. 891 (1961)
81 Schmidt L. H. et al.:
Ann. N. Y. Acad. Sci. 135 S. 759 (1968)
82 Scarini V.:
Rel. al min. della Sanita 1966
83 Yada M.:
Med. Res Seet Cyanamid Intern. 1965
84 Yamamura H., Tanaka O.:
Med. Res. Sect. Cyanamid Intern. 1965
85 Bobrowitz I. D.:
Ethambutol in the retreatment of pulmonary tuberculosis
Ann. N. Y. Acad. Sci. 135 S. 796 (1966)

86 Madeiros S., Pinta E.:
Ethambutol a new chemotherapeutic agent for the tretment of tuberculosis
Prensa Med. 2o S. 1o (1968
87 Bobrowitz I. D., Gokulanathan K. S.:
Dis. Chest. 48 S. 239 (1965)
88 De Simoni G.:
Ann. N. Y. Acad. Sci. 139 S. 846 (1966)
89 Donomae I., Yamamoto K.
Ann. N. Y. Acad. Sci. 135 S. 849 (1966)
9o Place V. A.
New Drugs 4 S. 2o6 (1964)
91 Ferebee S. H., Doster B. E., Murray F. J.:
Ann. N. Y. Acad. Sci. 135 S. 91o (1966)
92 Kilic E.:
Med. Klin. 63 S. 2o82 (1968)
93 Orlowski E. H.
Experimentelle und klinische Wertbestimmung der Tuberlostatika 1968
94 Orlowski E. H.
Intern. Kolloqu. Borstel Mai 1968
95 Radenbach K. L.:
Diskuss.-beitr. über Myambutol Intern. Kolloqu. Borstel Mai 1963
96 Carr R. E., Henkind P.:
Ocular manifestations of ethambutol
Arch. opth. 67 S. 566-571 (1962)
97 Tiburtius H.: Intern. Kolloqu. Borstel Mai 1968, S. Karger/Basel 1968
98 Protivinsky M.:
Tuberkulostatika
Ther. d. Gegenw. 11/12 S. 1443-1457 (1968)
99 Tiburtius H., Pahlitzsch J.:
Vortrag vor der Berliner Augenärztl. Ges. 1967

1oo Drücker I., Jungbluth H., Kropp R., Metrou G., Stärk N.:
Ethambutol, Verträglichkeit und Nebenwirkungen
Z. für Erkran. d. Atmungsorg. Bd. 134

1o1 Orlowski E. H.:
Neue therapeutische Möglichkeiten in der Behandlung der chronisch offenen Lungentuberkulose
Pneum. 145 S. 376 - 382 (1971)

1o2 Freerksen E., Rosenfeld M., Orlowski E. H.:
INH und Rifampicin und Myambutol eine neue Standard-Kombination für die medikamentöse Behandlung der Tuberkulose
Beitr. Klinik und Erforsch. Tbc u. Lungenkr. 141 S. 273 - 296 (197o)

1o3 Kesztele V, Niederkofler J.:
Ergebnisse der Initialbehandlung der Lungentuberkulose mit Ethambutol, INH und Rifampicin
Wien. Med. Wschr. 12o S. 473 - 475 (197o)

1o4 Lukinovich N.:
Erfahrungsbericht mit Rifampicin
Pneumon. Suppl. S. 87-88 (197o)

1o5 Freour P., Bernadou M., Chomy P.:
Late results of teatment of pulmonary tuberculosis with rifampicin
Gruzlica Choroby Pluc 42 S. 439-442 (1974)

1o6 Leston M., Pilheu J. A., Yunis A. S., Palermo F., Janello J., Loro J., Marchese C.:
Tretmento decorta duracion de la tuberculosis pulmona
Rev. argent. Tuberc. 34 S. 16 - 19 (1973)

1o7 Zierski M., Bek E.:
SM, INH und ETB in kontinuierlicher und intermitierender Behandlung bei bisher unbehandelten Kranken mit Lungentuberkulose
Gruzlica Choroby Pluc 4o S. 1165-1173 (1972)

1o8 Urbancik G., Petersen K.F., Blaha H.:
Vergleichsstudie Sm-INH (EMB) gegenüber RMD-INH (EMB)
Pneumon. 145 S. 371 (1971)

1o9 Sighart H.:
Optimale Chemotherapie der Tuberkulose, Medikamentenauswahl und Organisation
Pneumon. (Berlin) 145 S. 348-352 (1971)

11o Strupp G.:
6 Wochenfrühergebnisse hochdosierter 3-fach-Therapie der/die Lungentuberkulose mit INHG-Na 6,og iv, Myambutol 25 mg/kg, Rifampicin 1o mg/kg/die per os
Dissertation Bonn 1975

111 F. Freout, J. M. Bernadou, P. Chomy
La rifampicine dans le traitement de la tuberculose pulmonaire.
Resultats a trois ans sans rechnte chez 5o malades
Rev. franc. Mal. resp. 1, 1127 - 1134 (1973)

112 K. Konno, K. Oizumi, S. Jamada, K. Ogata, M. Sato, S. Shibuya, Y. Nakamura
Jap. J. Tuberc. 18, 1- 6 (1972)

113 Short-Course Chemotherapy in Pulmonary Tuberculosis. A Controlled Trial by the British Thoracic and Tuberculosis Association
Lancet, 1 119-24/18 Jan 75/

Lebenslauf

Ich wurde am 23. 11. 1951 als Sohn des Kreisangestellten Erich Dettmer und seiner Frau Helene, geb. Uphoff in Bersenbruck geboren.
Dort besuchte ich auch von 1958 - 62 die Volksschule, danach das Gymnasium Carolinum in Osnabrück, wo ich im Mai 1970 die Reifeprüfung ablegte.

Ich begann im Wintersemester 1970/71 an der Rheinischen Friedrich Wilhelms Universität Bonn mit dem Studium der Zahnmedizin.

Nach regelrecht abgelegtem Vorphysikum und Physikum arbeitete ich seit Mitte 1974 an der vorgelegten Inauguraldissertation. Das Studium der Zahnmedizin habe ich im Wintersemester 1975/76 mit dem Staatsexamen abgeschlossen.

Ich danke
Herrn Prof.Dr.H.K.Schwabe
für die Überlassung des Dissertationsthemas
und für die freundliche Beratung

Druck: Wolff, Dortmund,